Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. E. W o l l h e i m

STANFORD-LANE MEDICAL LIBRARY

Das Verhalten der neutralen C-17 Ketosteroidausscheidung unter Tonephinbelastung

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Hubert Förster

aus Guben

Würzburg 1955

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. E. W o l l h e i m

Das Verhalten

der neutralen C-17 Ketosteroidausscheidung

unter Tonephinbelastung

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Hubert Förster

aus Guben

Tag der mündl. Prüfung:
14. Okt. 1955

Würzburg 1955

Referent: Priv. Doz. Dr. med. J. Schunk

Korreferent: Prof. Dr. med. E. Wollheim

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Meinem Onkel

Herrn Pater Direktor A.Klinski

in Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153517_0062

Das Verhalten

der neutralen C-17 Ketosteroidausscheidung

unter Tonephinbelastung.

Einleitung

In der Lehre vom " Allgemeinen Adaptationssyndrom " (Selye u. Mitarb.) wird die korrelative Verknüpfung zwischen Hypophysenvorderlappen (HVL) und Nebennierenrinde (NNR) eindeutig herausgestellt, die seitdem von vielen Autoren bestätigt worden ist (Gemzell u. Mitarb.; Sydnor u. Sayers; Taylor u. Mitarb.; G. u. M. Sayers; Boguth u. Mitarb.; Liebegott; J. Bauer u. Karl; Kitchell u. Wells; Rabinovici; Stebbins; Thorn u. Mitarb.; Tonutti). Sowohl Fortier als auch Hume und Wittenstein, Slusher und Roberts vermuten sogar eine hypothalamische zentrifugale nervale Steuerung der HVL-Funktion, worauf eine Reihe anatomischer Befunde hinweist (Spanner; Romeis; Hillarp und Jacobsohn; Westman; Matuzāls).

Ähnliche Beziehungen, doch in ihrer Art wesentlich problematischer, scheinen zwischen Hypothalamus-Hypophysen-

hinterlappen-System und NNR zu bestehen. Dabei bleibt zu diskutieren, ob es gerechtfertigt ist, von Hypophysenhinterlappenhormonen zu sprechen. Bekanntlich weisen die Untersuchungen von E. u. B. Scharrer sowie Bargmann und seiner Schule daraufhin, daß der Hypophysenhinterlappen (HHL) lediglich Stapelort dieser Hormone ist, während als Bildungsstätten die Nuclei supraoptici und paraventriculares in Frage kommen, aus denen sie auf einer neurosekretorischen Bahn in den HHL gelangen. Für eine hypothalamische Bildung oder sogar Abgabe treten auch Mirsky u. Mitarb. ein. Somit läge das Problem mehr in Richtung einer Beziehung des Hypothalamus zur Nebennierenrinde. Dabei taucht die Frage auf, ob diese direkt durch die sogenannten HHL-Hormone gegeben ist oder über die Adenohypophyse vermittelt wird.

Eine korrelative Verknüpfung zwischen Hypothalamus, Hypophysenhinterlappen und Nebennierenrinde kommt dadurch zum Ausdruck, daß nach Adrenalektomie (Birnie u. Mitarb.; Mirsky u. Mitarb.; Boss u. Mitarb.; Frost u. Talmage) und bei Addisonkranken (Lloyd u. Lobotzky) ein erhöhter Adiuretinspiegel nachgewiesen werden kann, während nach Hypophysektomie kein antidiuretisches Hormon im Serum aufgefunden wird (Ames u. van Dyke). Auf den Natriumhaushalt

(S a r t o r i u s u. R o b e r t s ; B i r n i e) und die Diurese (C o r e y u. Mitarb.; E.G. H o f - m a n n) wirken Adiuretin und Nebennierenrinden-Extrakt antogonistisch, auf die Kaliumausscheidung aber synergistisch (S a r t o r i u s u. R o b e r t s ; M a r e n z i).

Ebenso kann durch morphologische Untersuchungen eine wechselseitige Beziehung zwischen Hypothalamus-Hypophysenhinterlappensystem und Nebennierenrinde bestätigt werden. Nach beidseitiger Adrenalektomie fanden E i c h n e r sowie M a l a n d r a u. C o r b e t t a eine Abnahme des Neurosekretes (B a r g m a n n), das als Trägersubstanz der HHL-Hormone anzusehen ist. Andererseits führt Belastung mit 2 bis 2,5 %iger Kochsalzlösung zu Funktionseinschränkungen der Zona glomerulosa, aber zu Aktivitätssteigerung der Zona fasciculata und des neurosekretorischen Systems.

Auch durch Applikation von HHL-Hormonen lassen sich Aktivitätszeichen der NNR feststellen (Z o c c h i ; N a g a r e d a u. G a u n t ; K ü h n a u). Dafür spricht auch die unter HHL-Extrakten, z.B. Hypophysin oder Tonephin, auftretende Eosinopenie (R u p p e l u. H i t z e l b e r g e r). Dieser Abfall der eosinophilen Leukocyten bleibt nach Hypophysektomie aus, so daß E s e r u. S i p a h i o g l u ihn als HVL-Effekt auffassen.

Dementsprechend konnten Mc C a n n u. B r o b e c k , ferner Mc C a n n u. S y d n o r durch Zerstörung des Tractus supraoptico - hypophyseus, des Transportweges der Hypothalamushormone, die ACTH-Produktion vermindern und durch Vasopressinzufuhr wieder normalisieren, nicht aber durch Oxytocin, Histamin oder Adrenalin. Auf diese Aktivierung des HVL durch das Neurosekret der hypothalamischen Kerne wies auch E. S c h a r r e r auf Grund seiner histologischen Befunde hin.

Ziel eigener Untersuchungen war die Erfassung einer Nebennierenrindenaktivierung mit HHL-Hormon durch Bestimmung der neutralen C-17-Ketosteroide. Wir benutzten dazu Tonephin, das neben einem tonisierenden Effekt auf Gefäß- und Darmmuskulatur insbesondere das antidiuretische Wirkungsprinzip besitzt. Zur besseren Deutung der Tonephinwirkung wurden vereinzelt zusätzliche Belastungen mit ACTH durchgeführt.

Die neutralen C-17-Ketosteroide sind hauptsächlich Abbauprodukte der androgenen NNR-Hormone und des Testosterons, während die Ovarien unwesentlich an ihrer Bildung beteiligt sind (B o r e l l). Die eigentlichen Corticosteroide erscheinen ebenfalls bis zu einem gewissen Prozentsatz als C-17-Ketosteroide im Harn (L a b h a r t ; B u r s t e i n u. Mitarb.; B i r k e u. Mitarb.; Z i m m e r m a n n).

Diese Metaboliten setzen sich vor allem aus Androsteron

und Ätiocholanolon als Testosteronaabkömmlinge und 11-Hydroxyandrosteron, 11- Hydroxyätiocholanolon und Dehydroisoandrosteron als NNR-Derivate zusammen (M a r t i) und sind ein guter Maßstab für die NNR-Funktion.

M e t h o d i k

Zur Festlegung der Ausgangswerte wurde an drei aufeianderfolgenden Tagen der 24-Stunden-Harn von 8 - 8 Uhr gesammelt, gemessen und sein Gehalt an neutralen C-17-Ketosteroiden nach der Z i m m e r m a n n 's c h e n Methode in der Modifikation nach R u p p e r t bestimmt. Mit dieser Reaktion werden " alle 17-Ketosteroide - unabhängig von ihrer biologischen Aktivität - erfaßt " (Z i m m e r m a n n).

5o ccm von 1 l. Harn werden mit 5 ccm konz.HCL hydrolysiert und anschließend mit Äther durch Schütteln im Scheidetrichter extrahiert. Durch konz. Sodalösung, 1o%ige Natronlauge und Aqua dest. entfernt man störende Begleitstoffe. Danach wird der Äther abgedampft, der Rückstand zur Trockne gebracht und anschließend in 1o ccm absolutem Alkohol gelöst. 2 ccm dieser Lösung werden in 2 ccm 3/n Kalilauge mit 2 ccm 2%iger m-Dinitrobenzollösung angefärbt, 55 Minuten lang bei 25°C in einer Dunkelkammer aufbewahrt und anschließend zur Eliminierung störender Chromogene (Z i m m e r m a n n , P o n t i u s) mit 2 ccm Äther (R u p p e r t)

versetzt, wodurch eine Abscheidung der Kalilauge als wässrige Phase erreicht wird. Durch Zugabe von Natr.sulf.sicc. wird die wässrige Phase beseitigt und durch Filtrieren erhält man dann die fertige Kolorimetrierlösung, die aus 2/3 Alkohol und 1/3 Äther besteht, wobei das Gesamtvolumen der ursprünglich angesetzten Farblösung nicht verändert ist. Am Stufenphotometer wird 6o Minuten nach Ansetzen der Farblösung der Extinktionswert bei der Wellenlänge 5oo mμ abgelesen und an Hand einer Eichkurve der C-17-Ketosteroidgehalt pro Liter direkt abgelesen.

Von einer festgesetzten Trinkmenge wurde abgesehen, Extreme jedoch vermieden, da einerseits bekannt ist, daß vermehrte Wasseraufnahme die NNR stimuliert (Nagareda u. Gaunt; Lloyd u. Lobotsky; P.U.H. Danford), während andererseits durch Dursten das neurosekretorische System aktiviert wird (Hild u. Zetler; Eichner; Ortmann). Während der Versuchsphase wurde Bettruhe eingehalten und jegliche medikamentöse oder physikalische Behandlung bereits drei Tage vor der ersten Untersuchung eingestellt. Nach Bestimmung dreier Ausgangswerte, wurde mit Tonephin subcutan nach folgendem Schema belastet:

1. Tag: 8 Uhr 9 V.E. Tonephin
   12 Uhr, 18 Uhr, 24 Uhr je 6 VE Tonephin
2. Tag: 6 Uhr, 12 Uhr, 18 Uhr, 24 Uhr je 6 VE Tonephin
3. Tag: 6 Uhr 6 VE Tonephin

Damit erhielten also die Probanden innerhalb von 46 Stunden insgesamt 57 VE Tonephin.

Nach Beginn der Belastung wurden mindestens drei Ketosteroidbestimmungen durchgeführt, die erste fiel auf den 2. Belastungstag.

Für die ACTH-Belastung fand der übliche Modus Anwendung:

1. Tag: 8 Uhr 25 IE ACTH
   12 Uhr, 18 Uhr, 24 Uhr je 1o IE ACTH
2. Tag: 6 Uhr, 12 Uhr, 18 Uhr, 24 Uhr je 1o IE ACTH
3. Tag: 6 Uhr 1o IE ACTH

Die Untersuchungen führten wir an Frauen durch, um den Testosteronanteil der C-17-Ketosteroide auszuschließen. Lediglich ein 15 jähriger junger Mann wurde belastet.

Die vom Alter und Geschlecht abhängige Ausscheidung dieser Metaboliten geht aus Abbildung 1 hervor.

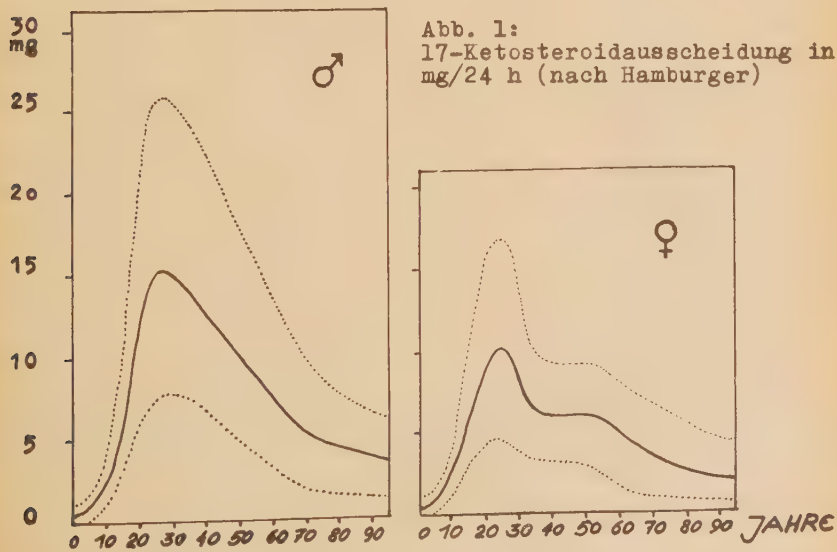


Abb. 1:
17-Ketosteroidausscheidung in mg/24 h (nach Hamburger)

Ergebnisse:

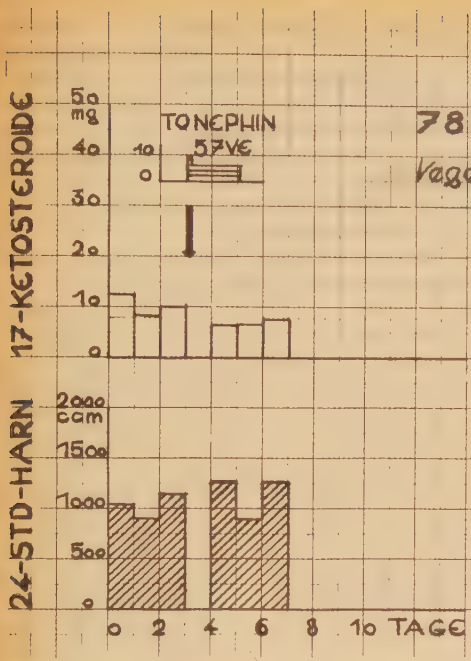
In den folgenden Diagrammen sind die Ausscheidungsverhältnisse der neutralen C-17-Ketosteroide und der 24-Stunden-Harnmenge registriert.

Bei einer Gesamtzahl von 37 Probanden blieben unter Tonephinbelastung die Ausscheidungswerte der 17-Ketosteroide in 23 Fällen, das sind 62,2% unverändert, an 12 Patienten (= 32,4%) war ein eindeutiger Abfall dieser Metaboliten nachzuweisen, während bei den restlichen 2 Untersuchten (= 5,4%) die Werte anstiegen.

Die 24-Stunden-Harnmenge blieb im wesentlichen durch Tonephin unbeeinflußt. Allerdings wurde - wie bereits hervorgehoben - die Flüssigkeitszufuhr nicht festgelegt, so daß also Erwägungen wie etwa bei der Hypophysin-Wasserbelastung nicht angestellt werden können.

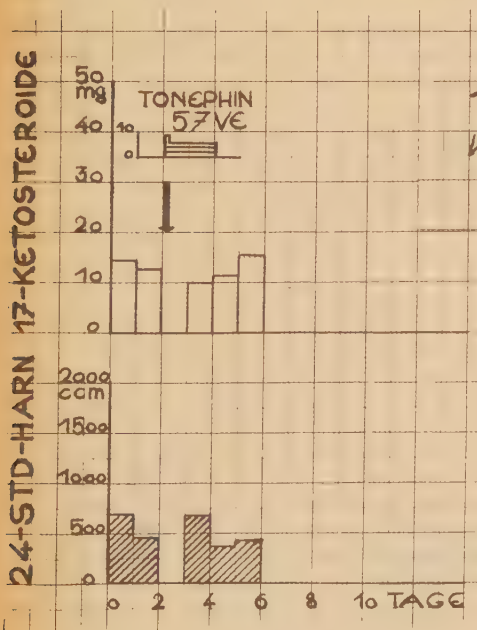
Von den neun Patienten mit geringen Krankheitssymptomen (Rekonvaleszenten und vegetativ Labile), die alle normale Ausgangswerte hatten, zeigten 3 unter Tonephin einen 2-3 Tage anhaltenden Abfall der 17-Ketosteroide um 3-4 mg. Ein Anstieg trat bei keinem Probanden auf. Die übrigen 6 Fälle blieben unbeeinflußt.

Die Gruppe der Hepatitis-Kranken war durch relativ niedrige 17-Ketosteroidmengen und durch stärkere Spontanschwankungen der Ausgangswerte, wie sie in diesem Ausmaß



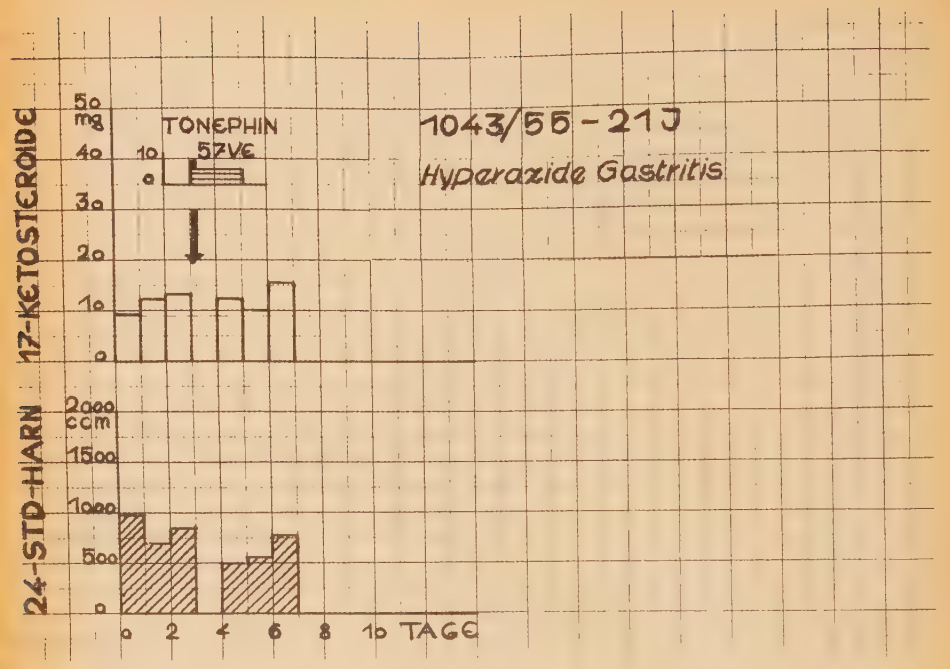
787/55-31J

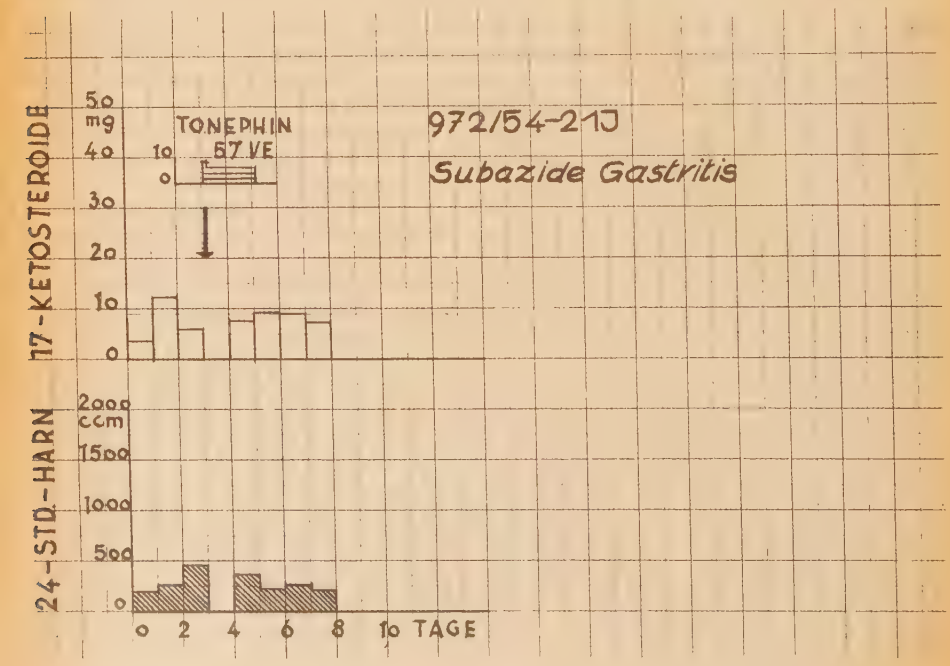
Vegetative Dystonie

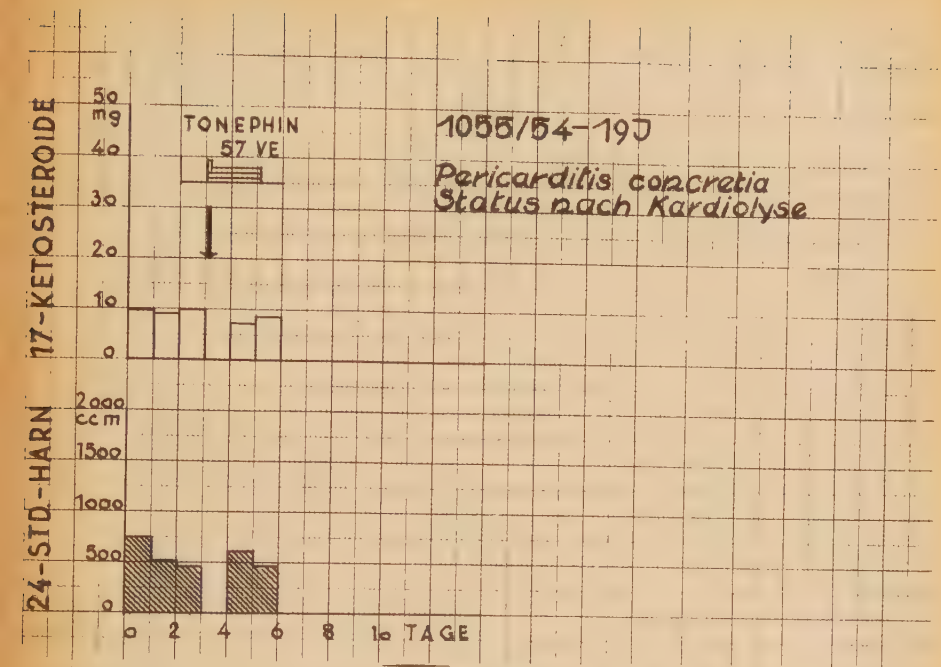


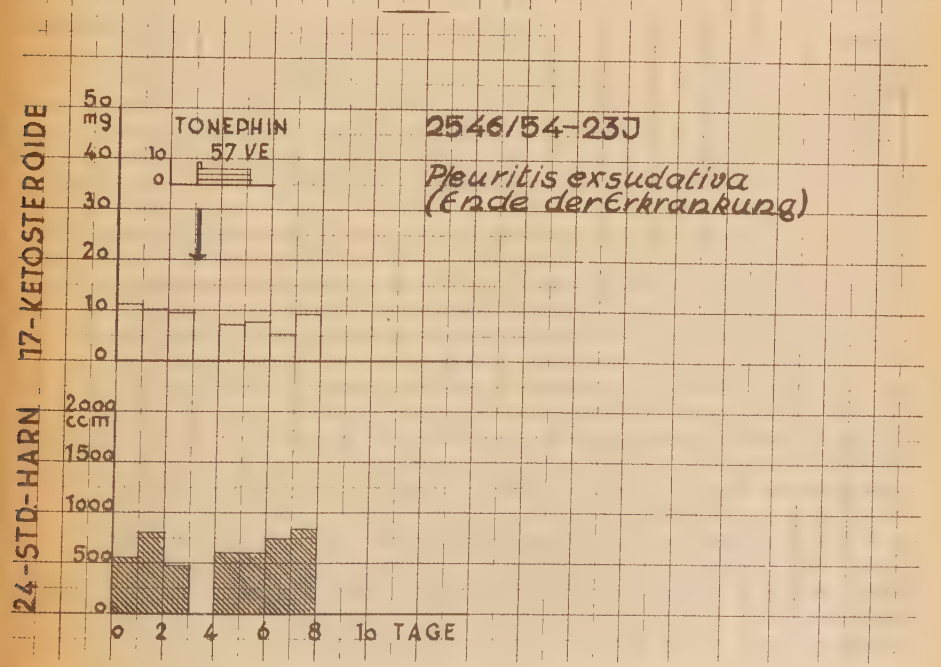
1042/55-33J

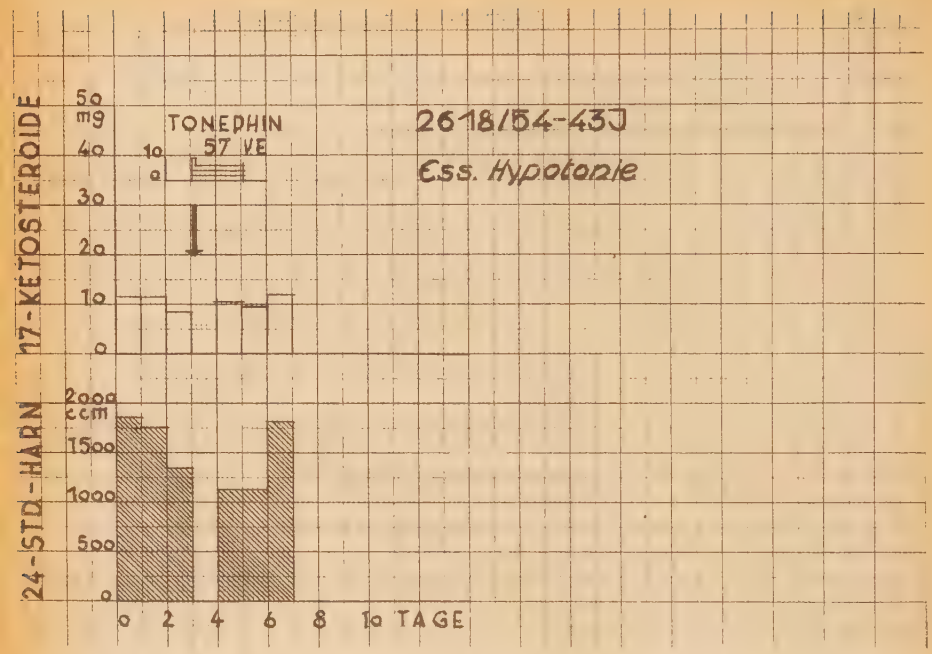
Vegetative Dystonie

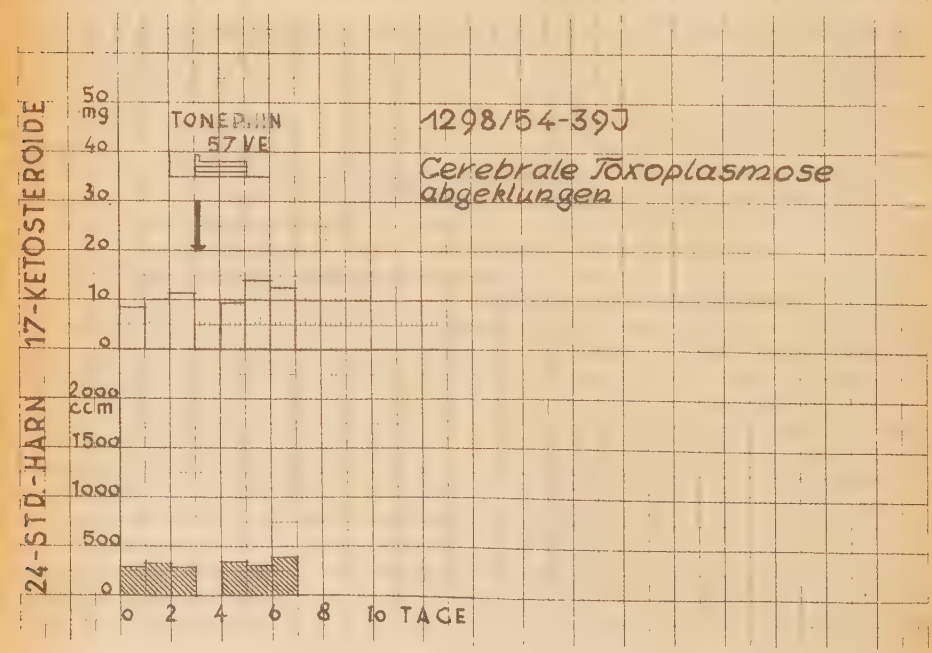

17-KETOSTEROIDE
50 mg
40
30
20
10
0
TONEPHIN
10
57VE
0
1043/55-21J
Hyperazide Gastritis
24-STD-HARN
2000 ccm
1500
1000
500
0
0 2 4 6 8 10 TAGE

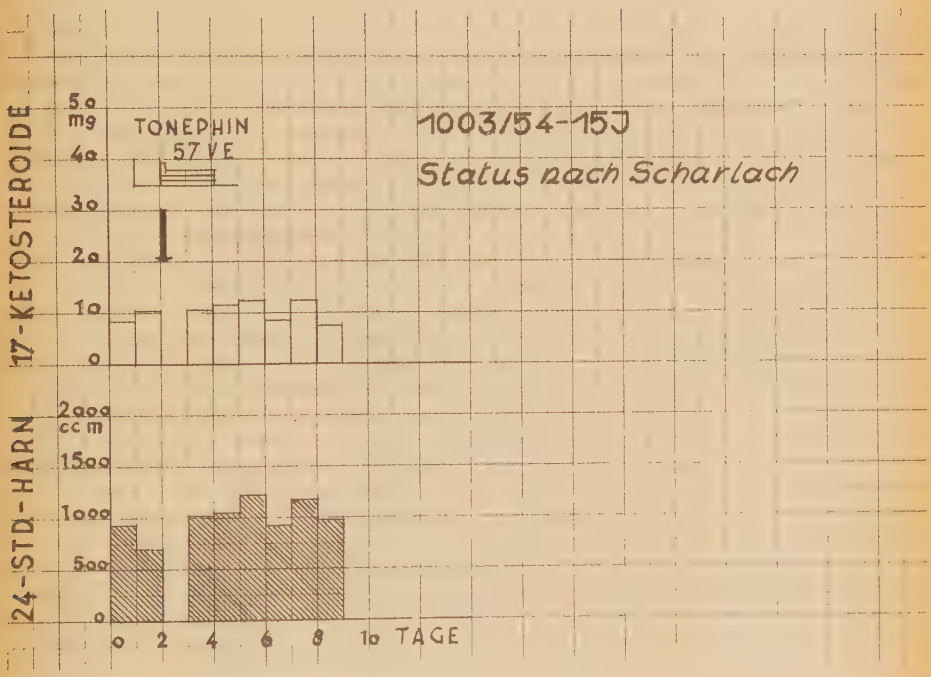

17-KETOSTEROIDE
50 mg
40
30
20
10
0
TONEPHIN
10
57VE
0
972/54-21J
Subazide Gastritis
24-STD.-HARN
2000 ccm
1500
1000
500
0
0 2 4 6 8 10 TAGE

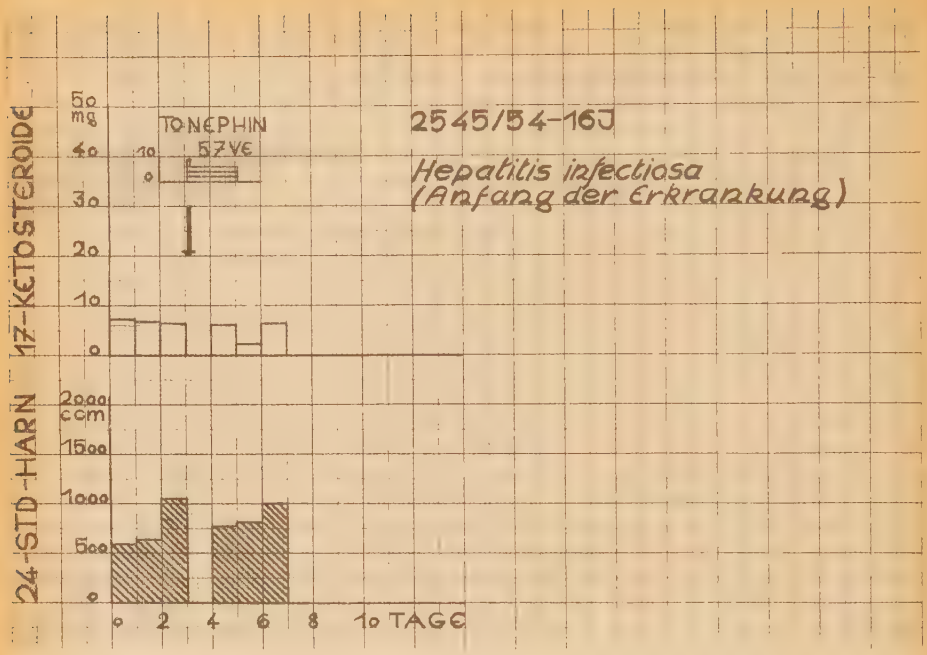

17-KETOSTEROIDE
50 mg
40
30
20
10
0
TONEPHIN
57 VE
1055/54-19J
Pericarditis concretia
Status nach Kardiolyse
24-STD-HARN
2000 ccm
1500
1000
500
0
0 2 4 6 8 10 TAGE

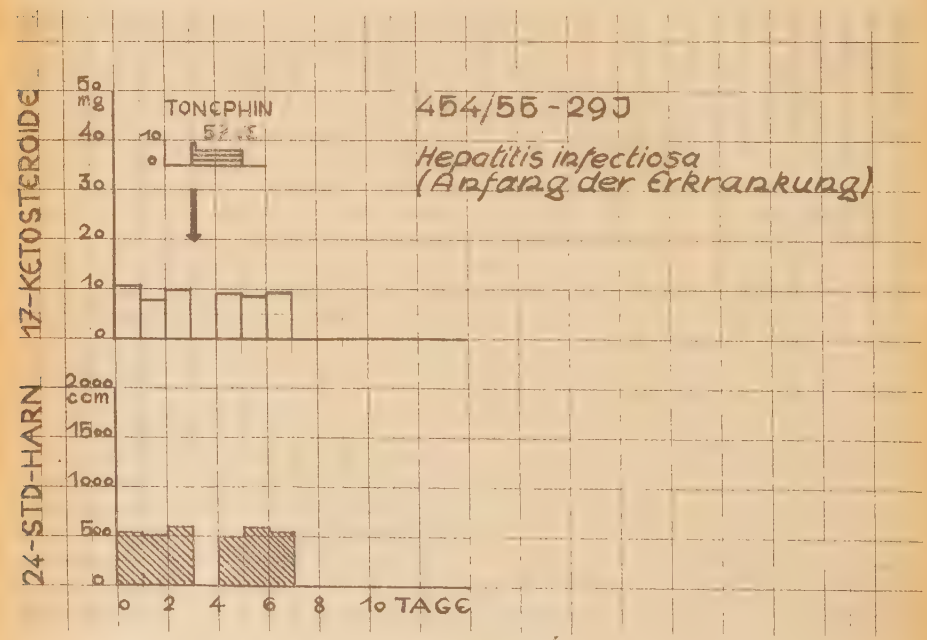

17-KETOSTEROIDE
50 mg
40
30
20
10
0
TONEPHIN
10
0
57 VE
2546/54-23J
Pleuritis exsudativa
(Ende der Erkrankung)
24-STD-HARN
2000 ccm
1500
1000
500
0
0 2 4 6 8 10 TAGE

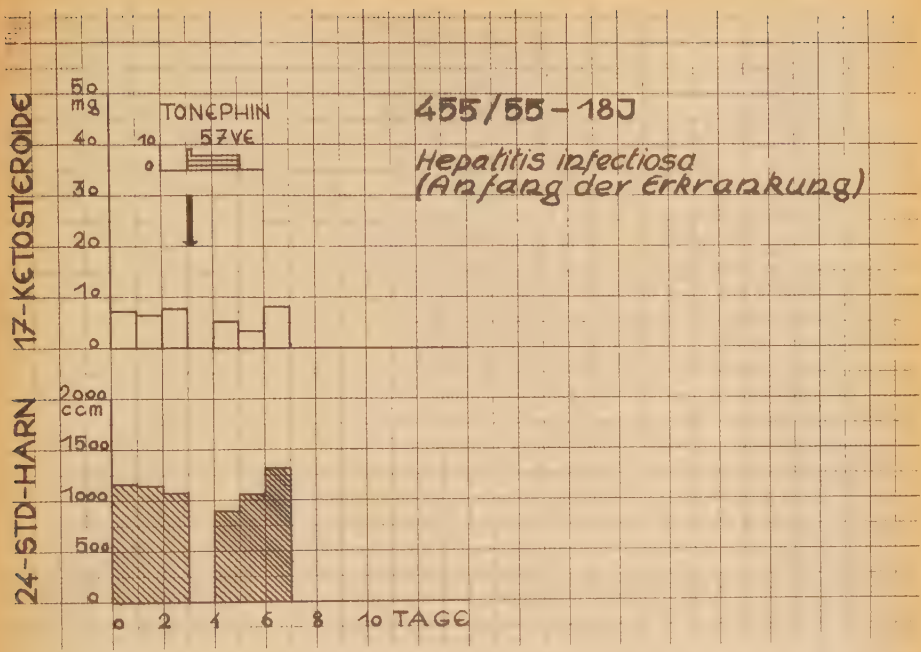

17-KETOSTEROIDE
50 mg
40
30
20
10
0
TONEPHIN
57 VE
10 a
2618/54-43J
Ess. Hypotonie
24-STD.-HARN
2000 ccm
1500
1000
500
0
0 2 4 6 8 10 TAGE

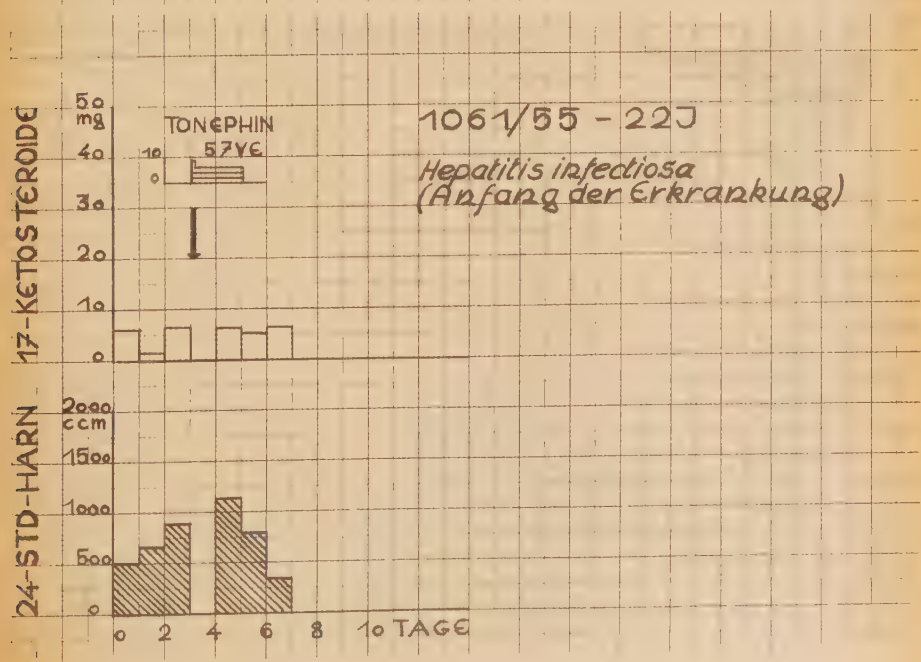

17-KETOSTEROIDE
50 mg
40
30
20
10
0
TONEPHIN
57 VE
1298/54-39J
Cerebrale Toxoplasmose
abgeklungen
24-STD.-HARN
2000 ccm
1500
1000
500
0
0 2 4 6 8 10 TAGE

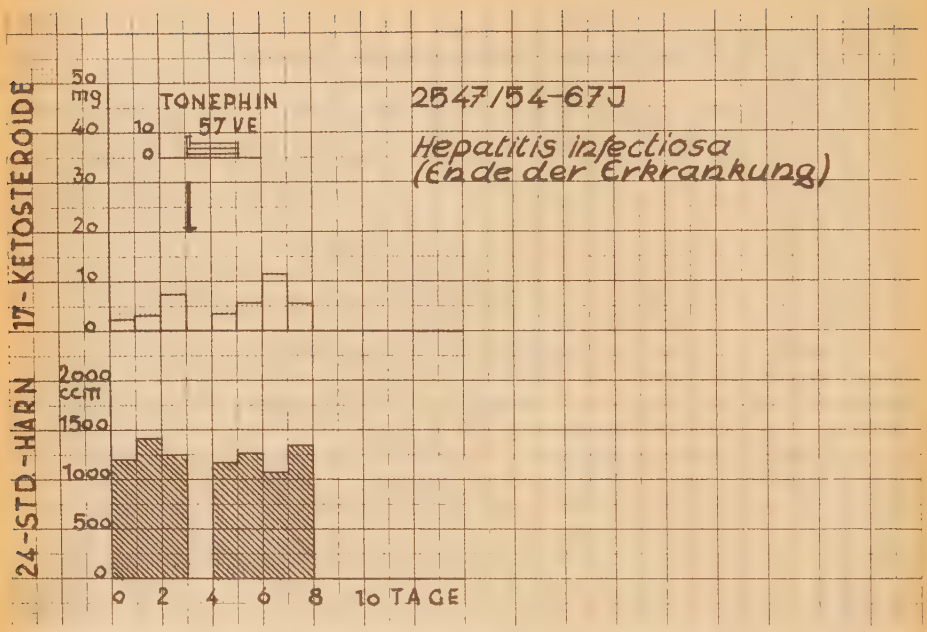

17-KETOSTEROIDE
50 mg
40
30
20
10
0
TONEPHIN
57 VE
1003/54-15J
Status nach Scharlach
24-STD-HARN
2000 cc m
1500
1000
500
0
0 2 4 6 8 10 TAGE

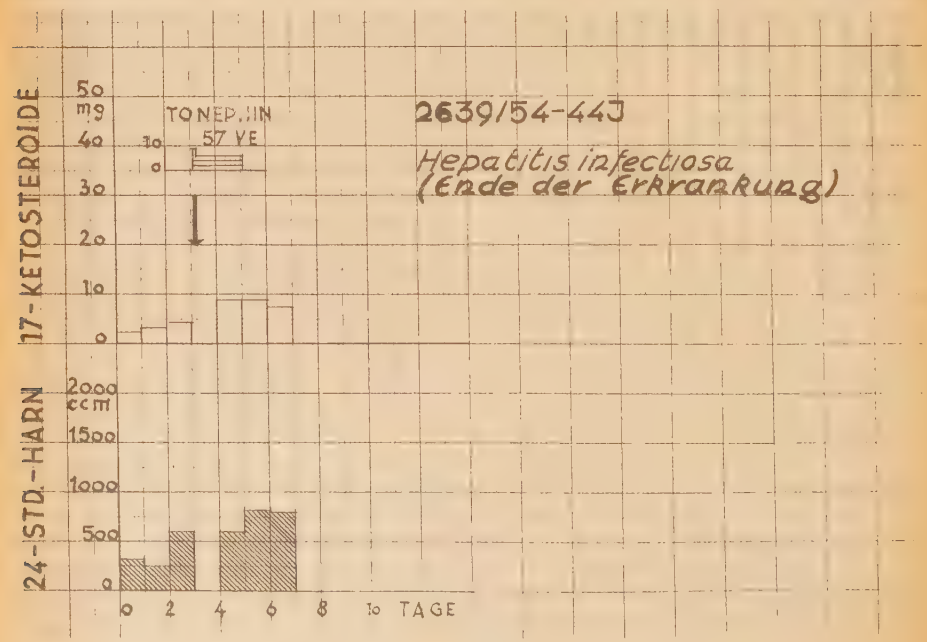

17-KETOSTEROIDE
50 mg
40
30
20
10
0
TONEPHIN
10
0
57VE
2545/54-16J
Hepatitis infectiosa
(Anfang der Erkrankung)
24-STD-HARN
2000 ccm
1500
1000
500
0
0 2 4 6 8 10 TAGE

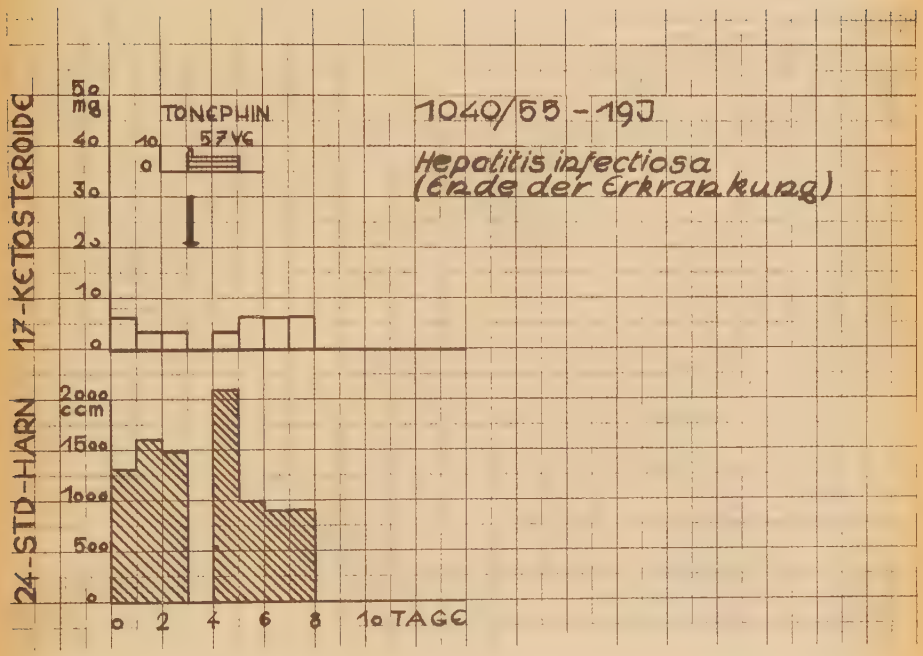

17-KETOSTEROIDE
50 mg
40
30
20
10
0
TONEPHIN
10
0
454/55-29J
Hepatitis infectiosa
(Anfang der Erkrankung)
24-STD-HARN
2000 ccm
1500
1000
500
0
0 2 4 6 8 10 TAGE

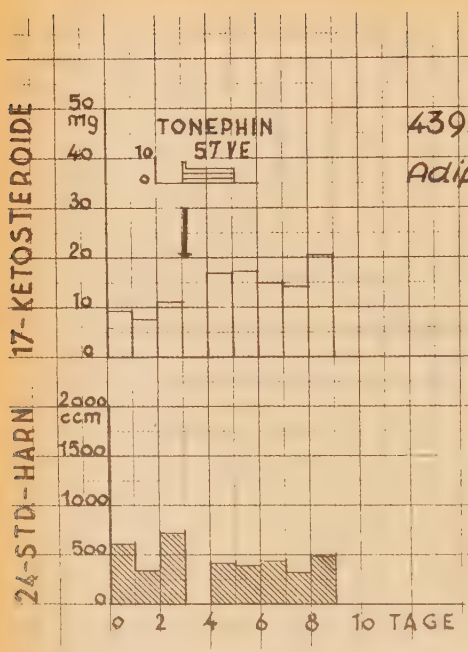

17-KETOSTEROIDE
50 mg
40
30
20
10
0
TONEPHIN
57VE
10
0
455/55 - 18J
Hepatitis infectiosa
(Anfang der Erkrankung)
24-STD-HARN
2000 ccm
1500
1000
500
0
0 2 4 6 8 10 TAGE

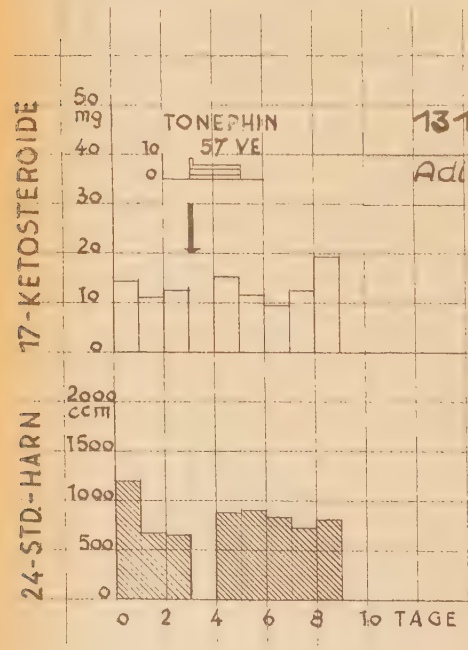

17-KETOSTEROIDE
50 mg
40
30
20
10
0
TONEPHIN
57VE
10
0
1061/55 - 22J
Hepatitis infectiosa
(Anfang der Erkrankung)
24-STD-HARN
2000 ccm
1500
1000
500
0
0 2 4 6 8 10 TAGE

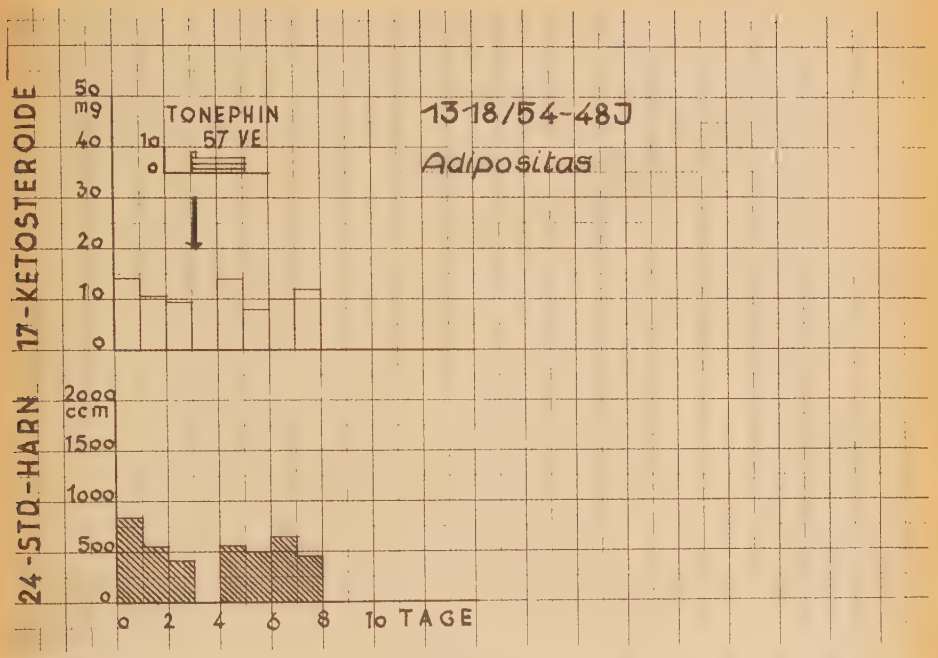

17-KETOSTEROIDE
mg
50
40
30
20
10
0
TONEPHIN
10
57 VE
0
2547/54-67J
Hepatitis infectiosa
(Ende der Erkrankung)
24-STD.-HARN
ccm
2000
1500
1000
500
0
0 2 4 6 8 10 TAGE

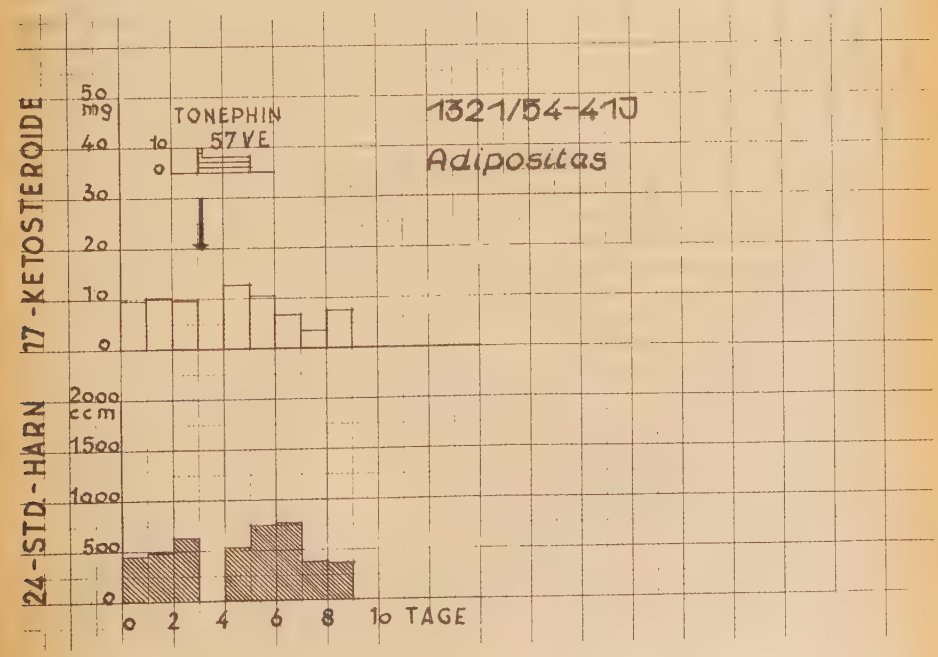

17-KETOSTEROIDE
mg
50
40
30
20
10
0
TONEPHIN
10
57 VE
0
2639/54-44J
Hepatitis infectiosa
(Ende der Erkrankung)
24-STD.-HARN
ccm
2000
1500
1000
500
0
0 2 4 6 8 10 TAGE

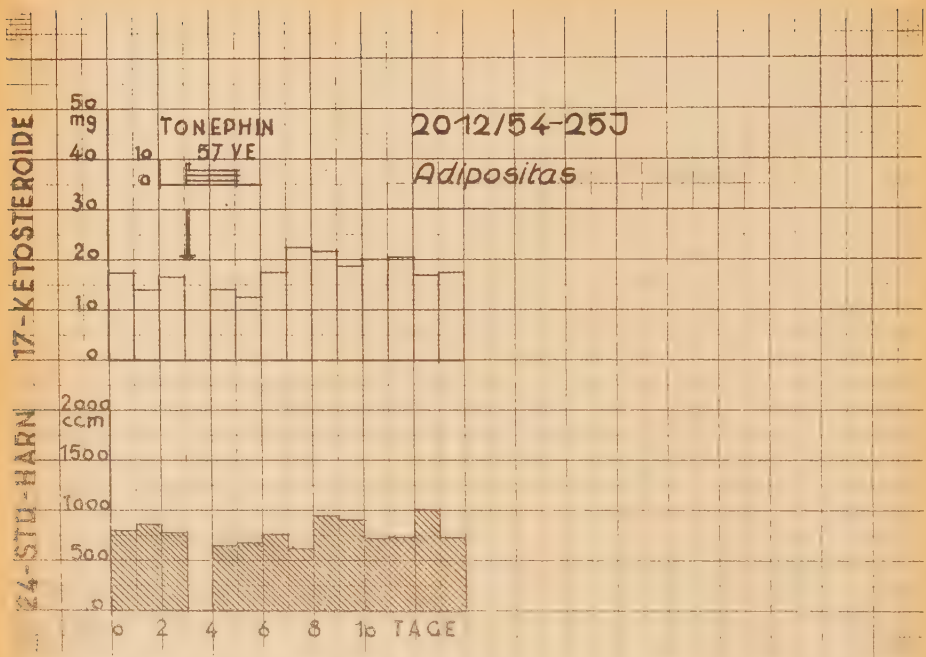

17-KETOSTEROIDE
mg
50
40
30
20
10
0
TONEPHIN
10
0
57 YG
1040/55 - 19J
Hepatitis infectiosa
(Ende der Erkrankung)
24-STD-HARN
ccm
2000
1500
1000
500
0
0
2
4
6
8
10 TAGE

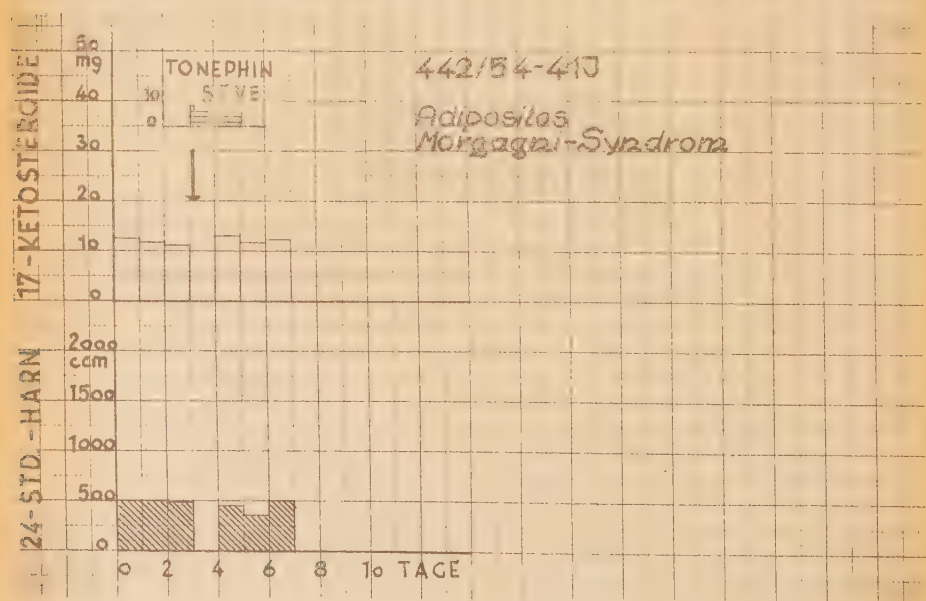

17-KETOSTEROIDE
50 mg
40
30
20
10
0
TONEPHIN
10
57 VE
0
439/54-39J
Adipositas
24-STD-HARN
2000 ccm
1500
1000
500
0
0 2 4 6 8 10 TAGE

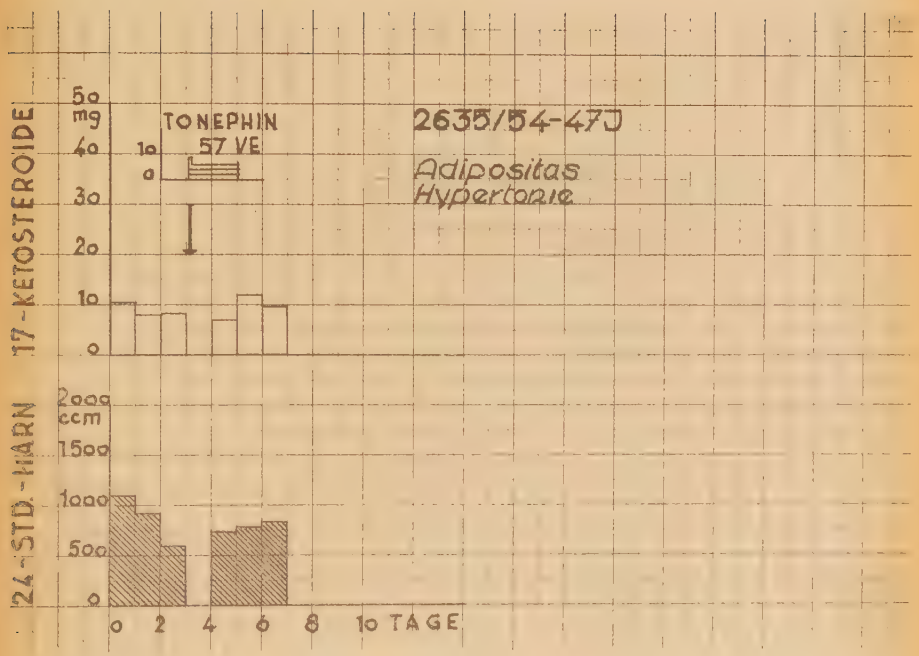

17-KETOSTEROIDE
50 mg
40
30
20
10
0
TONEPHIN
10
57 VE
0
1312/54-17J
Adipositas
24-STD-HARN
2000 ccm
1500
1000
500
0
0 2 4 6 8 10 TAGE


17-KETOSTEROIDE
50 mg
40
30
20
10
0
TONEPHIN
57 VE
10
0
1318/54-48J
Adipositas
24-STD.-HARN
2000 ccm
1500
1000
500
0
0 2 4 6 8 10 TAGE


17-KETOSTEROIDE
50 mg
40
30
20
10
0
TONEPHIN
57 VE
10
0
1321/54-41J
Adipositas
24-STD.-HARN
2000 ccm
1500
1000
500
0
0 2 4 6 8 10 TAGE


17-KETOSTEROIDE
50 mg
40
30
20
10
0
TONEPHIN
10
0
57 VE
2012/54-25J
Adipositas
24-STD.-HARN
2000 ccm
1500
1000
500
0
0 2 4 6 8 10 TAGE


17-KETOSTEROIDE
50 mg
40
30
20
10
0
TONEPHIN
10
0
57 VE
442/54-41J
Adipositas
Morgagni-Syndrom
24-STD.-HARN
2000 ccm
1500
1000
500
0
0 2 4 6 8 10 TAGE

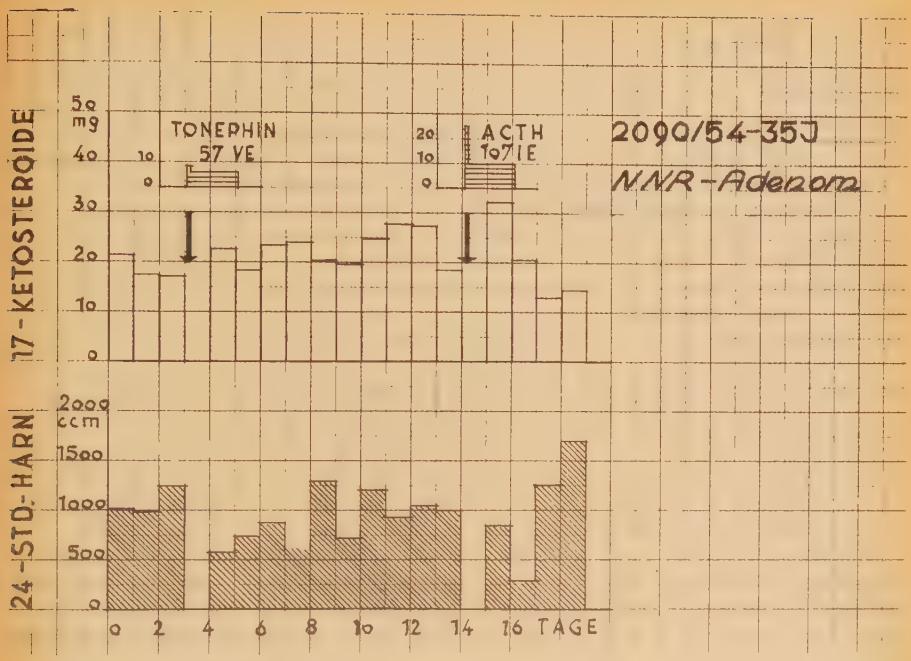

17-KETOSTEROIDE
50 mg
40
30
20
10
0
TONEPHIN
10
0
57 VE
2635/54-47J
Adipositas
Hypertonie
24-STD.-HARN
2000 ccm
1500
1000
500
0
0 2 4 6 8 10 TAGE

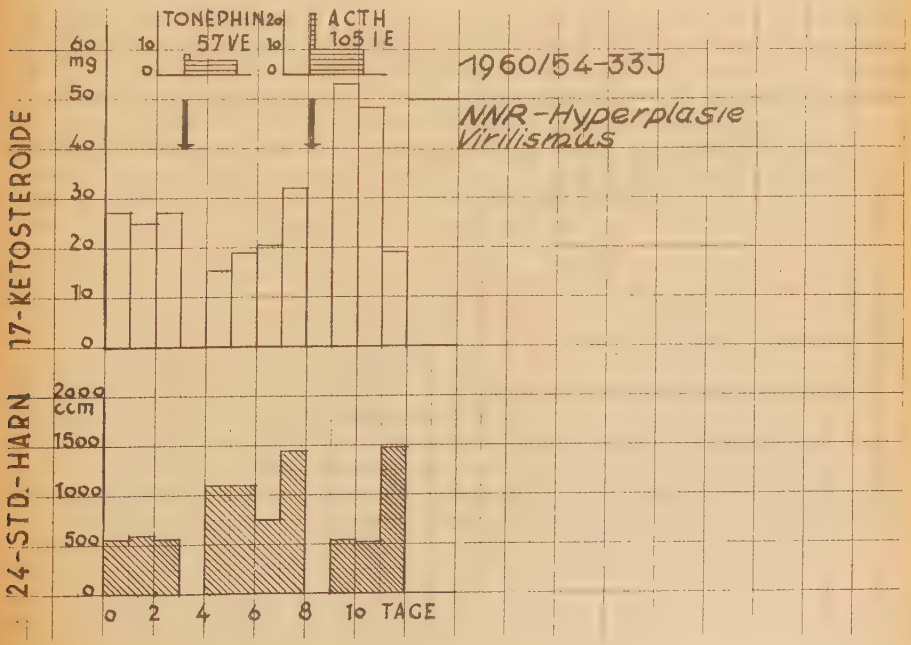
bei anderen Fällen nicht beobachtet wurden, gekennzeichnet. Infolgedessen erscheint es problematisch, die Belastungswerte zur Beurteilung des Tonephin-Effektes heranzuziehen. Lediglich Fall 455/55 zeigte eine deutliche Depression von zwei Tagen, während eine andere Hepatitiskranke (2639/54) einen mehrtägigen Anstieg nach Tonephin aufwies, der wohl als Belastungseffekt aufgefaßt werden muß.

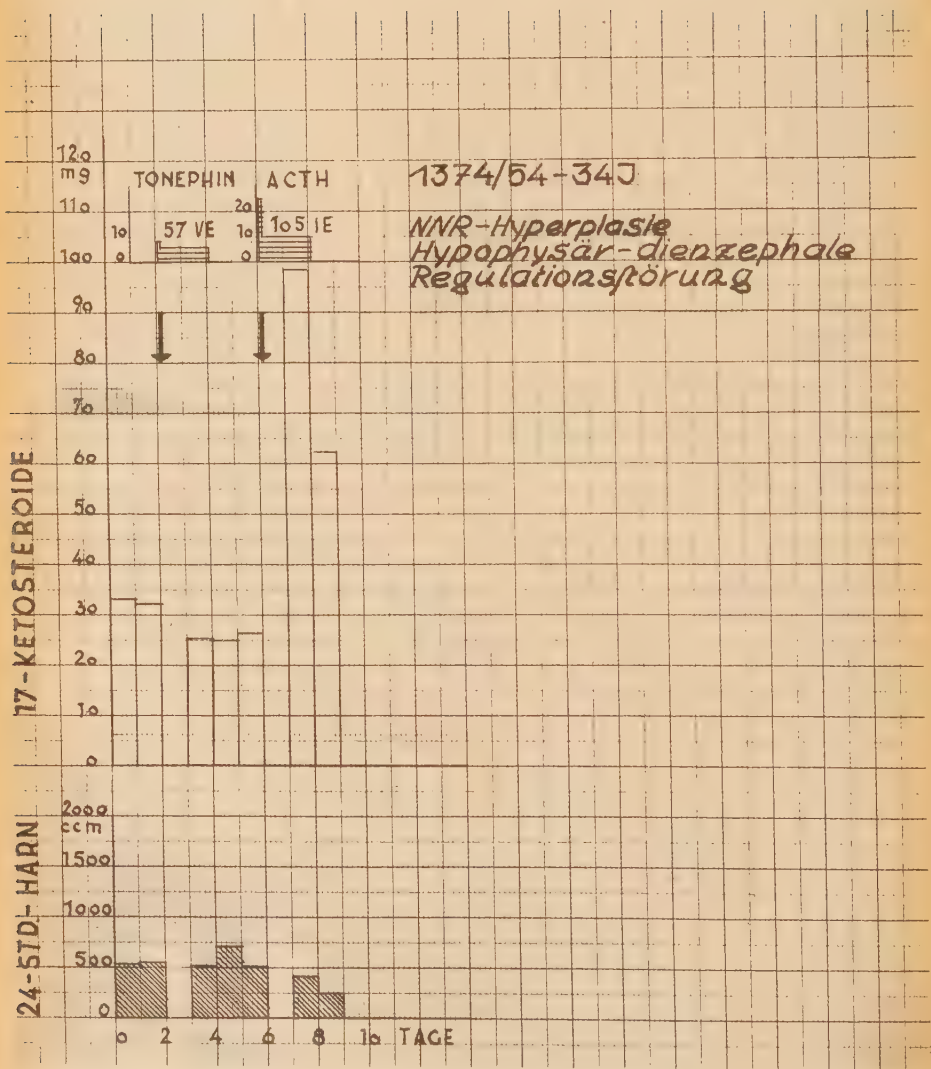
Die 7 Adipositas-Fälle waren zwar in ihrer Genese uneinheitlich, jedoch lagen ihre C-17-Ketosteriodwerte generell an der oberen Grenze der Norm. Bei den meisten Fällen ließen sich familiäre Anhaltspunkte eruieren (439/54; 1312/54; 1318/54; 1321/54; 2012/54). Eine Patientin zeigte außer der Fettsucht noch eine Hyperostosis frontalis und Zyklusstörungen, so daß sie wohl in die Morgagni-Gruppe einzuordnen ist. Eine weitere bot neben einer vorwiegend auf den Stamm und das Gesicht lokalisierten Fettsucht einen Hochdruck, so daß sie als oligosymptomatischer Cushing angesehen werden kann.

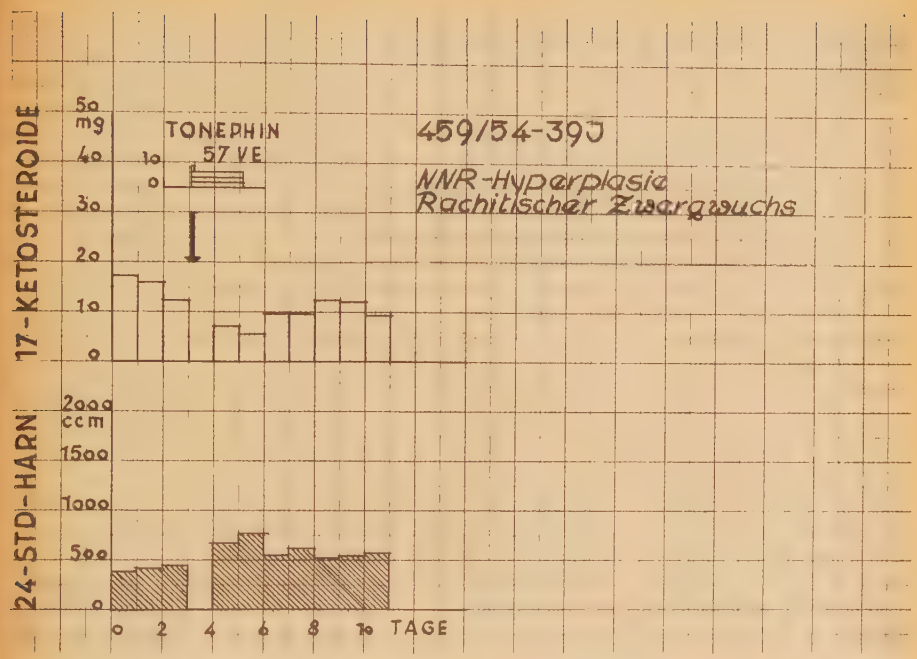
Unter Tonephin trat in keinem dieser Fälle ein Abfall der 17-Ketosteroide auf, ein eindeutiger Anstieg war dagegen bei 1 Untersuchten (439/54) zu verzeichnen, während die übrigen 6 Versuchspersonen unbeeinflußt blieben.

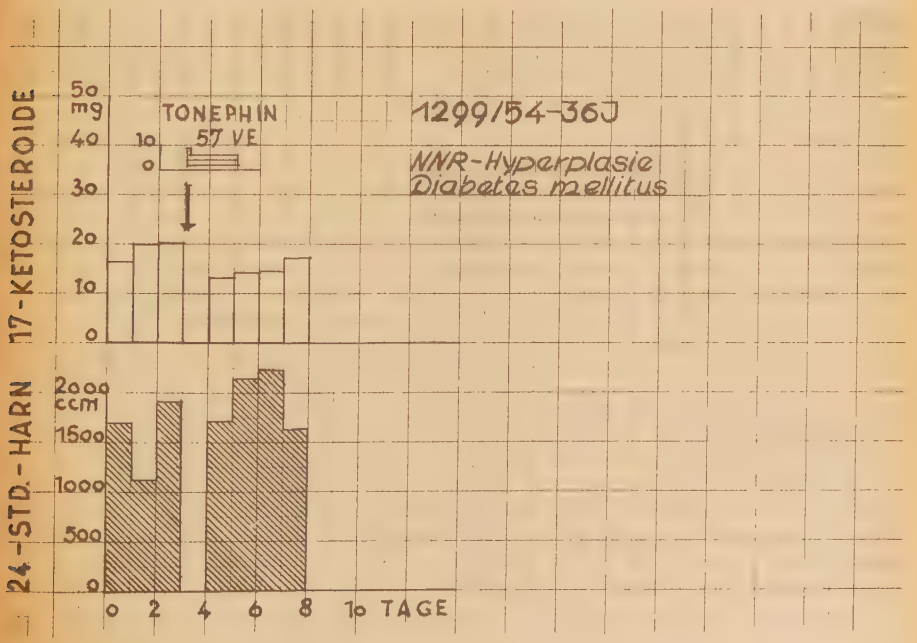
Die restliche Gruppe von 14 Fällen bot ausgesprochene endokrine Symptome. Davon hatten 7 Fälle eindeutige Zeichen einer Nebennierenrindenüberfunktion, die sowohl in

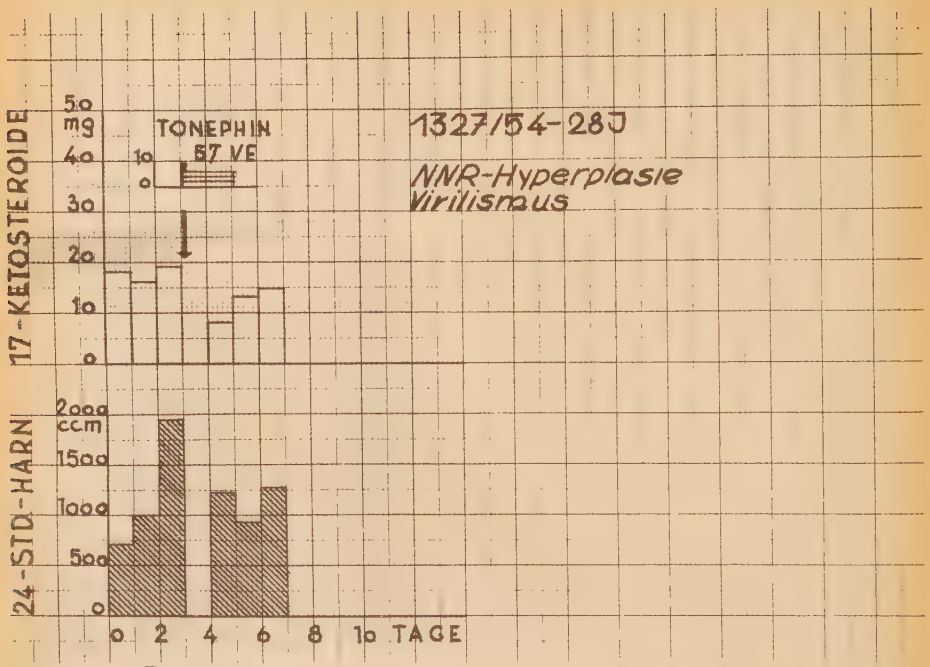

17-KETOSTEROIDE
50 mg
40
30
20
10
0
TONEPHIN
57 VE
10
0
ACTH
10 IE
20
10
0
2090/54-35J
NNR-Adenom
24-STD.-HARN
2000 ccm
1500
1000
500
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 TAGE

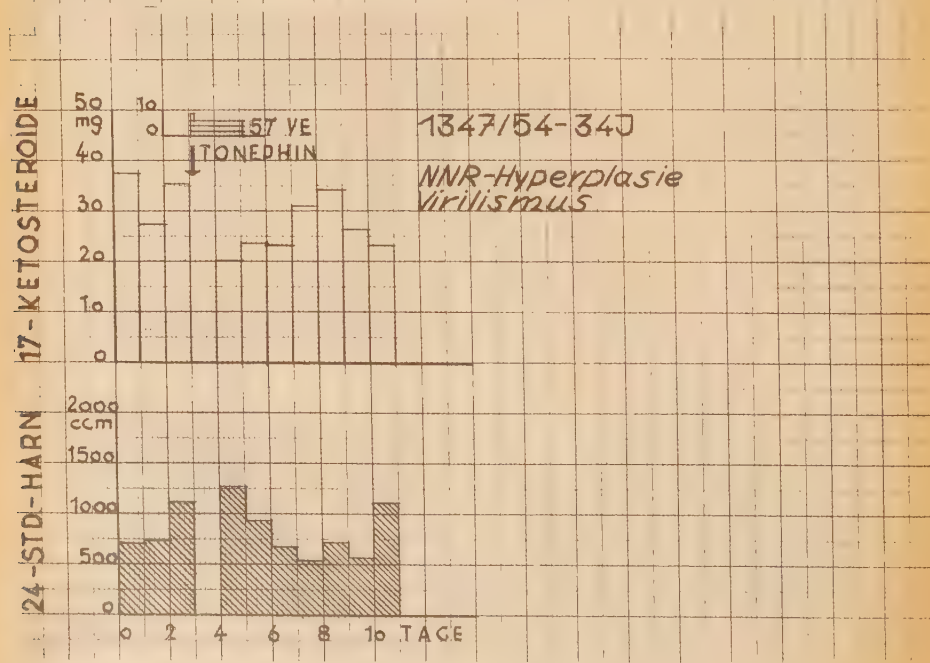

17-KETOSTEROIDE
60 mg
50
40
30
20
10
0
TONEPHIN
57 VE
10
0
ACTH
10 IE
20
10
0
1960/54-33J
NNR-Hyperplasie
Virilismus
24-STD.-HARN
2000 ccm
1500
1000
500
0
0 2 4 6 8 10 TAGE

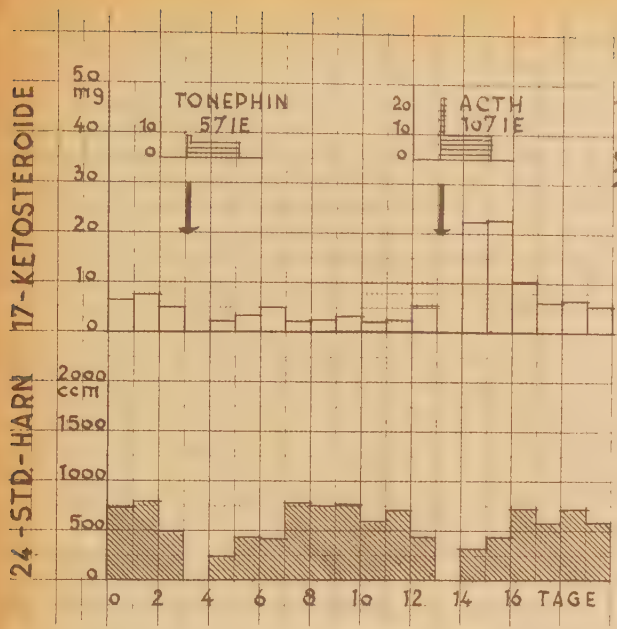

TONEPHIN
ACTH
1374/54-34J
NNR-Hyperplasie
Hypophysär-dienzephale
Regulationsstörung
10
0
57 VE
20
10
0
105 IE
120
mg
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
17-KETOSTEROIDE
2000
ccm
1500
1000
500
0
24-STD.-HARN
0
2
4
6
8
10
TAGE

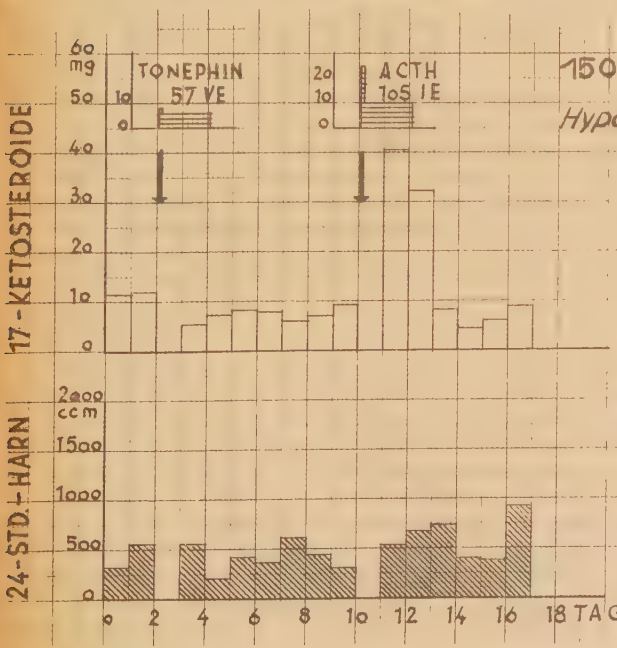

17-KETOSTEROIDE
50 mg
40
30
20
10
0
TONEPHIN
10
0
57 VE
459/54-39J
NNR-Hyperplasie
Rachitischer Zwergwuchs
24-STD-HARN
2000 ccm
1500
1000
500
0
0 2 4 6 8 10 TAGE


17-KETOSTEROIDE
50 mg
40
30
20
10
0
TONEPHIN
10
0
57 VE
1299/54-36J
NNR-Hyperplasie
Diabetes mellitus
24-STD.-HARN
2000 ccm
1500
1000
500
0
0 2 4 6 8 10 TAGE


17-KETOSTEROIDE
50 mg
40
30
20
10
0
TONEPHIN
10
0
57 VE
1327/54-28J
NNR-Hyperplasie
Virilismus
24-STD-HARN
2000 ccm
1500
1000
500
0
0 2 4 6 8 10 TAGE


17-KETOSTEROIDE
50 mg
40
30
20
10
0
10
0
57 VE
TONEPHIN
1347/54-34J
NNR-Hyperplasie
Virilismus
24-STD-HARN
2000 ccm
1500
1000
500
0
0 2 4 6 8 10 TAGE


17-KETOSTEROIDE
50 mg
40
30
20
10
0
TONEPHIN
57 IE
10
0
ACTH
107 IE
20
10
0
1483/54-19J
Ovarieller Zwergwuchs
24-STD.-HARN
2000 ccm
1500
1000
500
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 TAGE


17-KETOSTEROIDE
60 mg
50
40
30
20
10
0
TONEPHIN
57 VE
10
0
ACTH
105 IE
20
10
0
1500/54-18J
Hypophys. Zwergwuchs
24-STD.-HARN
2000 ccm
1500
1000
500
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 TAGE

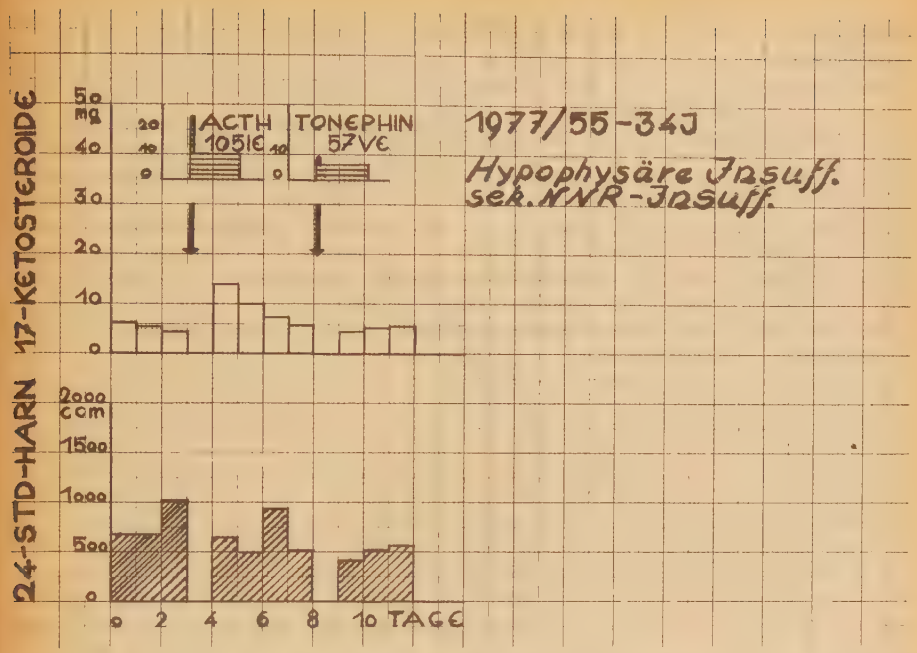
erhöhten C-17-Ketosteroidwerten als auch in anderen klinischen Symptomen zum Ausdruck kam. Während es sich bei Fall 2o9o/54 um ein Adenom gehandelt haben dürfte, da auf ACTH-Belastung kein signifikanter Anstieg der 17-Ketosteroide erfolgte, im übrigen auch keine Reaktion auf Tonephin eintrat, waren die restlichen 6 Fälle als Hyperplasien anzusehen. Ihre C-17-Ketosteroidausscheidung sank nach Tonephin erheblich ab, und zwar um 6 bis 12 mg. Bei den auch mit ACTH belasteten Fällen (196o/54 u. 1374/54) stieg sie erwartungsgemäß an.

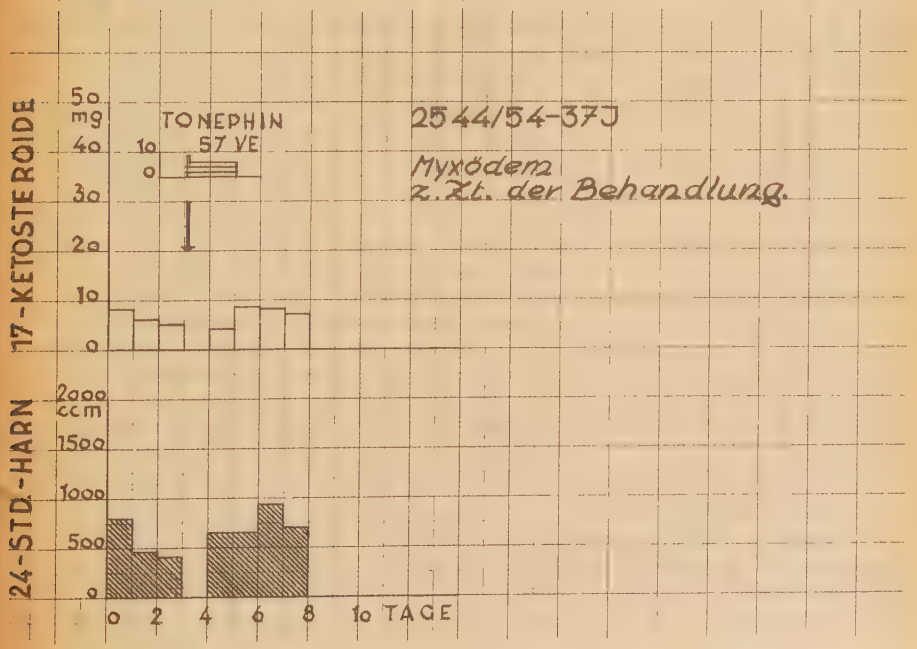
Eine Depression ähnlichen Ausmaßes unter Tonephin fanden sich bei 2 Fällen mit ovariellen und hypophysären Zwergwuchs (1483/54, 15oo/54), von denen der erstere Ausgangswerte an der unteren, der letztere solche an der oberen Grenze der Norm aufwies. Beide zeigten unter ACTH-Belastung einen guten Anstieg.

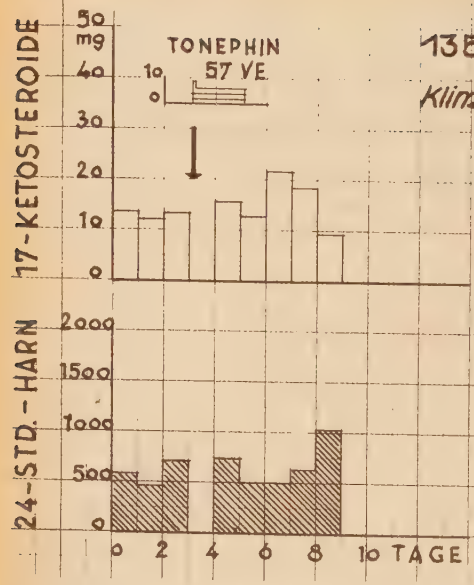
Ein Fall von Hypophysen-Unterfunktion mit sekundärer Nebennieren-Insuffizienz und entsprechend erniedrigten C-17-Ketosteroidwerten blieb durch Tonephin unbeeinflußt, während er auf ACTH ausreichend ansprach.

Ebenso trat bei dem Myxödem, das allerdings schon unter Schilddrüsen - Hormonbehandlung stand und normale C-17-Ketosteroide ausschied, kein Tonephin-Effekt ein.

Die übrigen 3 Frauen befanden sich in der Menopause.

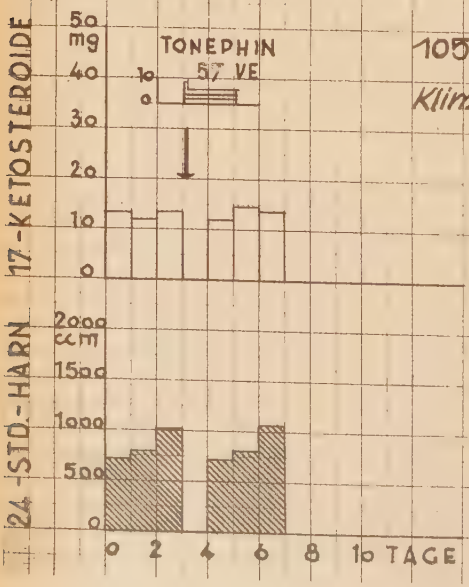

17-KETOSTEROIDE
mg
50
40
30
20
10
0
ACTH
1051E
TONEPHIN
57VE
1977/55-34J
Hypophysäre Insuff.
sek. NNR-Insuff.
24-STD-HARN
ccm
2000
1500
1000
500
0
0 2 4 6 8 10 TAGE


17-KETOSTEROIDE
mg
50
40
30
20
10
0
TONEPHIN
57 VE
2544/54-37J
Myxödem
z. Zt. der Behandlung.
24-STD.-HARN
ccm
2000
1500
1000
500
0
0 2 4 6 8 10 TAGE



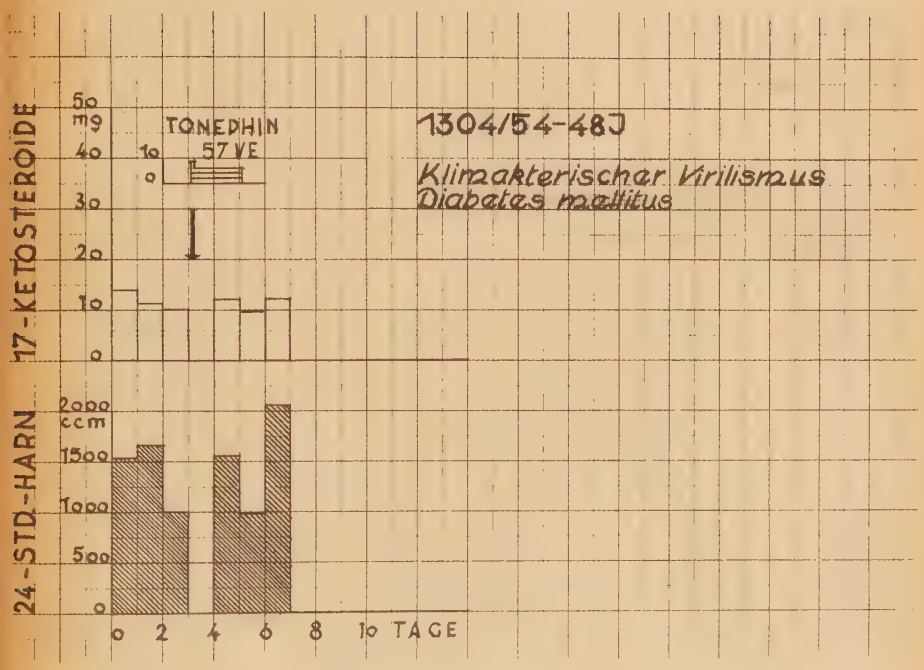
1351/54-43J

Klimakterischer Virilismus



1052/54-51J

Klimakterischer Virilismus


17-KETOSTEROIDE
50
mg
40
30
20
10
0
TONEPHIN
10
0
57 VE
1304/54-48J
Klimakterischer Virilismus
Diabetes mellitus
24-STD.-HARN
2000
ccm
1500
1000
500
0
0 2 4 6 8 10 TAGE

Neben subjektiven Beschwerden lagen leichtere Virilisierungserscheinungen vor, außerdem bestand bei einer Patientin ein mittelschwerer Diabetes mellitus (1304/54). Bei allen Dreien ergaben sich gering erhöhte C-17-Ketosteroide, jedoch blieb die Tonephin-Applikation ohne Einfluß.

Besprechung der Ergebnisse.

Eine Aktivierung der NNR unter Tonephin, wie sie auf Grund der eingangs erwähnten experimentellen Arbeiten möglich gewesen wäre, hätte sich vermutlich mit erhöhter C-17-Ketosteroidausscheidung nachweisen lassen. Ein solcher Effekt fand sich jedoch eindeutig nur in etwa 5% der Fälle.

Bei den meisten Untersuchten änderte sich unter Tonephinbelastung die Ausscheidung nicht, ca. 1/3 sank sogar beträchtlich ab. Da die Spontanschwankungen der C-17-Ketosteroid-Exkretion bereits 20% betragen (A p p e l), wurden nur solche Werte als Veränderung registriert, die außerhalb dieser physiologischen Schwankungsbreite lagen.

Die eindeutigsten und regelmäßigsten Senkungen der C-17-Ketosteroide fanden sich bei NNR-Hyperplasien und den Fällen mit Zwergwuchs. Da diese Probanden eine außerordentlich gute ACTH-Ansprechbarkeit zeigten, die jeweils erst nach

der Tonephinbelastung geprüft wurde, muß eine Hemmung der NNR zum mindesten in Erwägung gezogen werden. Allerdings bliebe die Möglichkeit, daß unter HHL-Hormonen ein vermehrter Verbrauch der C-17-Ketosteroid-Vorstufen im intermediären Stoffwechsel stattfände. W i l k i n s beispielsweise deutet den Abfall der C-17-Ketosteroide, den er unter bestimmten Belastungsbedingungen feststellte, in dieser Richtung. Auf Grund unserer Ergebnisse ist es kaum berechtigt, der Leberfunktion dabei eine besondere Rolle zuzuschreiben. Unsere Hepatitis-Serie wies zwar niedrige Ausgangswerte auf, wie sie auch von anderen Autoren beschrieben wurden (B o n g i o v a n n i und E i s e n m e n g e r; W i l l i a m s u. Mitarb.), eine weitere Senkung unter Tonephin trat jedoch nur bei 1 von 7 Fällen auf, während ein anderer sogar einen mehrtägigen deutlichen Anstieg zeigte.

Soweit überhaupt eine Beeinflussung der C-17-Ketosteroidausscheidung durch die Leber vorliegt, dürfte sie vorwiegend auf die testikulären C-17-Ketosteroide zurückzuführen sein (W e i s s b e c k e r), zumal andere Untersucher sogar extrahepatische Faktoren für die erniedrigte C-17-Ketosteroid-Ausscheidung bei chronischen Lebererkrankungen verantwortlich machen (G r e c o u. Mitarb.).

Andererseits ist an eine verminderte Exkretion der C-17-Ketosteroide seitens der Nieren zu denken. Bekanntlich werden diese Metaboliten von den Tubuli sezerniert.

Ihre Ausscheidung kann beispielsweise durch Benemidm das auf diesen Teil des Nephrons einwirkt, gehemmt werden (S t a u d i n g e r). Ebenso greift das antidiuretische Prinzip des Hypothalamus bzw. des Hypophysenhinterlappens am distalen Tubulusabschnitt an (B i r n i e u. Mitarb.) und führt in erster Linie zu vermehrter Wasserrückresorption. Vielleicht bedingt diese erhöhte Rückresorption des Wassers eine verminderte Sekretionsleistung für die neutralen C-17-Ketosteroide! An und für sich hat die Harnmenge nur einen unwesentlichen Einfluß auf die Ausscheidungsmenge dieser Hormon-Abbauprodukte (Z i m m e r m a n n u. H o f s c h l a e g e r ; H a m b u r g e r ; A p p e l ; P i n c u s ; K a s s e n a a r u. Mitarb.; K o w a - l e w s k i). Auch aus unseren Versuchen läßt sich kein gegenteiliges Verhalten ableiten, zumal sich die Wassermenge unter Tonephin nur in wenigen Fällen deutlich änderte (Anstieg: 196o/54 und 1o4o/55; Abfall: 2o6o/54 und 1483/54). Allerdings dürfte dieser Effekt darauf zurückzuführen sein, daß die Trinkmengen nicht festgelegt wurden.

Offen bleiben muß die Frage, warum nur an einem Teil der Probanden ein Depressionseffekt unter Tonephin auftrat, zumal sich dieser bei den verschiedensten Krankheitsbildern fand, wenn ihn auch die NNR-Hyperplasien und die beiden Fälle mit Zwergwuchs am eindrucksvollsten zeigten. Schon diese Gegenüberstellung der beiden letzten endo-

krinen Störungen beweist, daß die NNR-Aktivität allein hierfür nicht maßgebend sein kann. Das geht auch daraus hervor, daß die Fälle mit Adipositas und klimakterischem Virilismus, deren Ketosteroidwerte an der oberen Grenze der Norm lagen - wie es auch andere Autoren bestätigen (Bahner; Ströder u. Zeisel) -, ebenfalls keinen Abfall der C-17- Ketosteroide aufwiesen. Vielleicht ist an eine individuell verschiedene Inaktivierung oder Ausscheidung der HHL-Hormone zu denken, zumal die Auffassungen über die Wirkungsdauer injizierter HHL-Präparate weit auseiandergehen, die nach Angabe verschiedener Autoren zwischen einer halben und sieben Stunden liegt (Sartorius u. Roberts; White u. Kurtz; Friedman u. Mitarb.; Crowford u. Pinkham; Ginsberg u. Heller).

Zusammenfassung

Zum Nachweis einer Aktivierung der Nebennierenrinde durch Hypophysenhinterlappen - (bzw. Hypothalamus -) Hormone wurde die Ausscheidung der neutralen C-17-Ketosteroide vor und nach 48 stündiger Tonephin-Belastung geprüft. Von 37 Probanden mit verschiedenen, vorwiegend endokrinen Krankheits-

bildern blieben bei 23 Untersuchten die C-17-Ketosteroide unbeeinflußt, während 12 einen deutlichen mehrtägigen Abfall aufwiesen. Nur 2 Patienten zeigten ein Ansteigen der C-17-Ketosteroide.

Die Erniedrigung der C-17-Ketosteroide war besonders eindeutig und anhaltend bei 6 NNR-Hyperplasien und bei 2 Fällen mit Zwergwuchs.

Eine Aktivierung der Nebennierenrinde durch Tonephin ist somit unwahrscheinlich, sofern nicht ein vermehrter Steroidverbrauch vorliegt. Die Depression der C-17-Ketosteroide unter Tonephin bei 1/3 der Fälle dürfte am ehesten auf einer Ausscheidungshemmung seitens der Nierentubuli beruhen, wobei offen bleiben muß, warum nur ein Teil der Probanden diesen Effekt zeigte.

An dieser Stelle ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Privatdozenten Dr. J. Schunk für die freundliche Überlassung der Themas und seine stete Hilfsbereitschaft während der Entstehung dieser Arbeit aufrichtig zu danken.

Herrn Professor Dr. E. Wollheim gilt sowohl für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes als auch für die Übernahme des Korreferates mein verbindlichster Dank.

Literatur

Ames, R.G. a. H.B. van Dyke:	Endocrinol. 50,35o (1952)
Appel, W.:	Z.exp. Med. 118, 269 (1952)
Bahner, F.:	Handbuch der Inneren Medizin. Bd. VII/1. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955, S.1049
Bargmann, W.:	Klin.Wschr. 1949,617
	Z. Geburtshilfe u.Frauenheilk. 13,193 (1953)
	Dtsch.Med.Wschr. 1953,1535
	Das Zwischenhirn-Hypophysen-System Berlin-Götting-Heidelberg: Springer 1954
Bauer, J. u. J.Karl:	Dtsch.Med.Wschr. 1951,1528
Birke, G.A. a. L.O.Plantin:	Acta endocrinol. 15,61 (1954)
Birke, G.:	Acta endocrinol. 15,17 (1954(
Birnie, J.H.:	Endocrinol. 52, 33 (1953)
Birnie, J.H., W.R. Boss, W.J. Eversole, S.M. Osborne a. R.Gaunt:	Endocrinol. 47, 1 (195o)
Birnie, J.H., R.Jenkins, W.J. Eversole a. R.Gaunt:	Proc.Soc.exper.Biol. a. Med. 7o, 83 (1949)
Boguth, W., H. Langendorff u. E. Tonutti:	Med.Welt 13, 4o8 (1951)
Bongiovanni, A.M.a. W.J. Eisenmenger:	J.clin.Endocrinol. 11, 152(1951)
Borell, U.:	Acta endocrinol. 17, 13 (1954)
Boss, W.R., J.H. Birnie a. R. Gaunt:	Endocrinol. 46, 3o7 (195o)
Burstein, S., K.Sevard a. R.I. Dorfman:	Endocrinol. 52, 448 (1953)

C o r e y , E.I., H. Silvette a. S.B. Britton:	Am.J.Physiol. 125,644 (1939)
C r o w f o r d , J.D. a. B. Pinkham:	Endocrinol. 55, 699 (1954)
D a n f o r d , P. a. H. Danford:	Endocrinol. 47, 139 (195o)
D o c h i o s , J. a. Dreifus:	Am.J.Med.Sci. 222, 538 (1951)
E i c h n e r , D.:	Z.Zellforsch. 37, 4o6 (1952)
E s e r , S.:	Zitiert: Kongr. Ztbl.Inn.Med. 146, 346 (1953)
E s e r , S. u. U. Sipahioglu	Zitiert: Kongr.Ztbl.Inn.Med. 139, 49 (1952)
F o r t i e r , L.:	Endocrinol. 49, 782 (1951)
F r i e d m a n , S.M., M. Nakashima a. C.L. Friedman:	Am.J.Physiol. 179, 165 (1954)
F r o s t , R.C. a. R.V. Talmage:	Endocrinol. 49, 6o6 (1951)
G e m z e l l , C.A., D.C. van Dyke, C.A. Tobias a. H. Evans:	Endocrinol. 49, 325 (1951)
G i n s b e r g , M. a. H. Heller:	J.Endocrinol. 9, 283 (1953)
G r e c o , F., G.M.C. Masson a. A.C. Corcoran:	Endocrinol. 52, 474 (1953)
H a m b u r g e r , Ch.:	Acta endocrinol. 17, 116 (1954)
H i l d , W.:	Virch.Arch. 319, 526 (1951)
H i l d , W. u. G. Zetler:	Arch.exper.Path. u. Pharm. 213, 139 (1951)
H i l l a r p , N.A. u. D. Jacobsohn:	Lunds Univ. Årsskr. N.F.Avd. 2 39, 1 (1943)
H o f m a n n , F.G.:	Endocrinol. 5o, 2o6 (1952)
H u m e , D.M. a. G.J. Wittenstein:	Zitiert nach Bargmann

K a s s e n a a r , A., L.G. Huis in't Veld, P. Siderius, H.C. Seldenrath a. A. Querido:	Acta endocrinol. 4, 79 (195o)
K i t c h e l l , R.L. a. L.J. Wells:	Endocrinol. 5o, 83 (1952)
K o w a l e w s k i , K.:	Ann. de endocrinol. 11, 82 (195Q)
K ü h n a u , J.:	Verh.Dtsch.Ges.Path. 36, 11 (1952)
L a b h a r t , A.:	Probleme des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems, Berlin 1953,S.31
	Helv.Med.Acta 5, 344 (1952)
L i e b e g o t t , G.:	Verh.Dtsch.Ges.Path. 36, 21 (1952)
L l o y d , Ch.W. a. J. Lobotsky:	J.clin. Endocrinol. 1o,318 (195o)
M a l a n d r a , B. u.S. Corbetta:	Z.Zellforsch. 39, 318 (1953)
M a r e n z i , A.D.:	Endocrinol. 23, 33o (1938)
M a r t i , M.:	Probleme des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems, Berlin 1953,S. 22o
M c C a n n , S.M. a. J.R. Brobeck:	Proc.Soc.Exper.Biol. Med., N.Y. 87, 318 (1954)
M c c a n n , S.M. a. K.L.Sydnor:	Proc.Soc.Exper. Biol. Med., N.Y. 87, 369 (1954)
M e t u z ā l s , J.:	1. Sympos. Dtsch.Ges.Endokrinol., Hamburg, 1955, S. 65
M i r s k y , A., M. Stein a. G. Paulisch:	Endocrinol. 54, 491 (1954)
	Endocrinol. 54, 691 (1954)
	Endocrinol. 55, 28 (1954)
N a g a r e d a , C.S. a. R. Gaunt:	Endocrinol. 48, 56o (1951)
O r t m a n n , R.:	Z.Zellforsch. 36, 92 (1951)

Pincus, G.:	J.clin. Endocrinol. 3,195(1943)
Rabinovici, N.:	Endocrinol. 49, 579 (1951)
Romeis, B.:	Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Bd. VI/3. Berlin: Springer 1940, S. 503
Ruppel, W. u. A. Hitzelberger:	Schweiz.med. Wschr. 81,926(1951)
Ruppert, A.:	Z.exper.Med. 119, 229 (1952)
Sartorius, O.W. a. K. Roberts:	Endocrinol. 45, 273 (1949)
Sayers, G. a. M.A. Sayers:	Endocrinol. 40, 265 (1947)
Scharrer, E.:	Separatum Experientia 10,264 (1954)
Scharrer, E. u. B.:	Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Neurosekretion. Bd. VI/5. Berlin-Gött-ting-Heidelberg: Springer 1954, S. 956-975 u. 1025-1031
Selye, H.:	Dtsch.Med.Wschr. 1951, 965
	Dtsch.Med.Wschr. 1951, 1001
	Einführung in die Lehre vom Adaptationssyndrom, Stuttgart 1953
Slusher, M.A. a. S.Roberts:	Endocrinol. 55, 245 (1954)
Spanner, R.:	Klin.Wschr. 1952, 721
Staudinger, Hj.:	Probleme des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems, Berlin 1953, S. 31
Stebbins, R.B.:	Endocrinol. 49, 671 (1951)
Ströder, J. u. H. Zeisel:	Z.Kinderheilk. 75, 683 (1955)
Taylor, A.B., A. Albert a. R.G. Sprague:	Endocrinol. 45, 335 (1949)

Thorn, G.W. a. P.H. Forsham:	Am.J.med. 10, 595 u. 598(1951)
Tonutti, E.:	Verh.Dtsch.Ges.Path. 36,123 (1952)
	Z.mikrosk.-anat.Forsch. 51, 346 (1942); 52,32 (1942)
Weissbecker, L.:	1. Sympos.Dtsch.Ges.Endokrinol. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955, S. 202
	Klinik der Nebennierenrindeninsuffizienz und ihre Grundlagen. Stuttgart 1954
Westmann, A.:	1.Sympos.Dtsch.Ges.Endokrinol. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955, S. 73 - 81
White, A.G. a. M. Kurtz:	Am.J.Med. 16, 22o (1954)
White, A.G., G. Rubin a. L. Leiter:	J.clin.Invest. 3o, 1287 (1951)
Wilkens, R.B. a. L.D. Carlson:	J.clin.Endocrinol. 12,647(1952)
Williams, T.L., A. Cantarow, K.E. Paschkis a. W.P. Havems:	Endocrinol. 48, 651 (1951)
Zimmermann, W.:	Z.physiol.Chem. 233,257(1935)
Zimmermann, W.:	Z.physiol.Chem. 245,47 (1937)
	Dtsch.Med.Wschr. 1951,1363
	Handbuch der Inneren Medizin. Bd.VII/1. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955, S. 13o-148
Zimmermann, W., Anton u. Pontius:	Z.physiol.Chem. 289,91 (1952)
Zimmermann, W. u. J. Hofschlaeger:	Acta endocrinol. 12,225(1953)
Zocchi, S.:	Zitiert nach Bargmann.

Lebenslauf

Am 2.1.1927 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Paul Förster und seiner Ehefrau Agnes, geb. Klinski, in Guben N.L. geboren. Von 1933 bis 1937 besuchte ich die Volksschule meiner Heimatstadt. Danach trat ich zur Gubener Oberschule über, der ich bis zu meiner Einberufung als Marinehelfer im November 1943 angehörte. 1945 setzte ich meine Schulausbildung in Berlin fort, wo ich an der damaligen Oberschule für Jungen des Verwaltungsbezirkes Berlin-Mitte im Juni 1946 das Reifezeugnis erwarb. Zum Wintersemester 1947 begann ich an der Philosophisch-Theologischen Hochschule Bamberg mein Medizinstudium, das ich nach bestandenem Vor-Physikum in Regensburg an der medizinischen Außenstelle der Universität München bis zum Physikum im Wintersemester 1949/50 und an der Universität Würzburg fortsetzte. Dort legte ich 1953 das medizinische Staatsexamen ab. Seit November 1953 bin ich Assistent an der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg. Am 1.2.1955 erhielt ich die Vollapprobation als Arzt. Mit der Durchführung der Versuche für die vorliegende Arbeit war ich vom Dezember 1953 bis April 1955 beschäftigt.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Hubert Förster

RUDOLF BAEHR DRUCK- UND WERBETECHNIK
WÜRZBURG KOLOFFSTEINSTR. 3